



โครงการ
การเรียนการสอนเพื่อเสริมประสบการณ์

ชื่อโครงการ การคำนวณหาโครงสร้างที่เหมาะสมของตัวเร่งปฏิกิริยาอีนันซีโอซีเล็กทีฟใน
ปฏิกิริยาเอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์
The Calculation for Optimized Structure of Enantioselective
Catalyst in Arylation of α -Imino Ester

ชื่อนิสิต นาย ธวัชชัย จิตรพร
ภาควิชา เคมี
ปีการศึกษา 2559

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การคำนวณหาโครงสร้างที่เหมาะสมของตัวเร่งปฏิกิริยาอิมโนซิโอซิลิกทีฟในปฏิกิริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์

The Calculation for Optimized Structure of Enantioselective Catalyst in Arylation of α -Imino Ester

โดย
นายธวัชชัย จิตรพร

รายงานนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559

โครงการ การคำนวณหาโครงสร้างที่เหมาะสมของตัวเร่งปฏิกิริยาอินทรีย์ไอโซเล็กทีฟในปฏิกิริยาเอริเลชัน
ของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์


โดย นายธวัชชัย จิตรพร


ได้รับอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะกรรมการสอบโครงการ

 ประธานกรรมการ
(อาจารย์ ดร. สุกุลสุข อุ่นอรุณทัย)

 อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วรวรรณ พันธุ์นาวัน)

 อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ เพ็ญรวณิช)

 กรรมการ
(อาจารย์ ดร. วิภาค อนุตรศักดิ์ดา)

รายงานฉบับนี้ได้รับความเห็นชอบและอนุมัติโดยหัวหน้าภาควิชาเคมี

..... หัวหน้าภาควิชาเคมี
(รองศาสตราจารย์ ดร. วุฒิชัย พาราสุข)

วันที่ เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2560

คุณภาพของงานเขียนเล่มนี้อยู่ในระดับ

ดีมาก

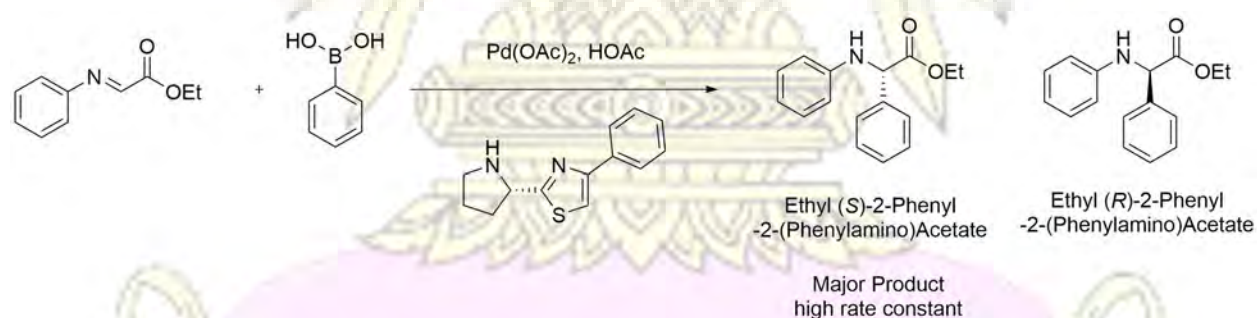
ดี

พอใช้

ชื่อโครงการ การคำนวณหาโครงสร้างที่เหมาะสมของตัวเร่งปฏิกิริยาอีนานซีโอซีเล็กทีฟใน
ปฏิกิริยาเอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์
ชื่อนิสิตในโครงการ นายธวัชชัย จิตรพร เลขประจำตัว 5633084123
ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วรวรรณ พันธุมนาวิน
ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ เพ็ญรวณิช
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2560

บทคัดย่อ

ปฏิกิริยาเอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ เป็นหนึ่งในปฏิกิริยาที่มีความสำคัญต่อการสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดอะมิโนเพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับการสังเคราะห์สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ เคมีคอมพิวเตอร์เป็นเครื่องมือที่เหมาะสมสำหรับการคำนวณเพื่อทำนายผลของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งปฏิกิริยาที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็นคู่อินานซีโอเมอร์ ในงานวิจัยนี้ได้ทำการคำนวณปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบอสมมาตรของ ethyl (E)-2-(phenylimino)acetate กับ phenylboronic acid โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็น palladium(II)acetate กับลิแกนด์ที่เป็น (S)-4-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)thiazole และคำนวณด้วยวิธีทางเคมีคอมพิวเตอร์เป็น B3LYP ซึ่งเป็นหนึ่งในวิธี Density Functional Theory และใช้ Basis sets เป็น cc-pvdz และ Electric core potential เป็น LANL2DZ เพื่อใช้ในการคำนวณอะตอมของแพลเลเดียมกับกำมะถัน ผลที่ได้จากการคำนวณคือ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์มีแนวโน้มที่จะเกิดผลิตภัณฑ์เป็น ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มากกว่าที่จะเกิดผลิตภัณฑ์เป็น ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate อันเนื่องมาจากปัจจัยทางจลนศาสตร์ ที่ ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate ให้ค่าคงที่อัตราการเกิดปฏิกิริยาเคมีที่มากกว่า ethyl (R)-2-phenyl-2-(Phenylamino)acetate



คำสำคัญ: การสังเคราะห์แบบอสมมาตร, ปฏิกิริยาเอริเลชัน, เคมีคอมพิวเตอร์, แอลฟาอิมิโนเอสเทอร์

Project Title The Calculation for Optimized Structure of Enantioselective Catalyst in Arylation of α -Imino Ester

Student Name Mr. Tawatchai Jitporn Student ID 5633084123

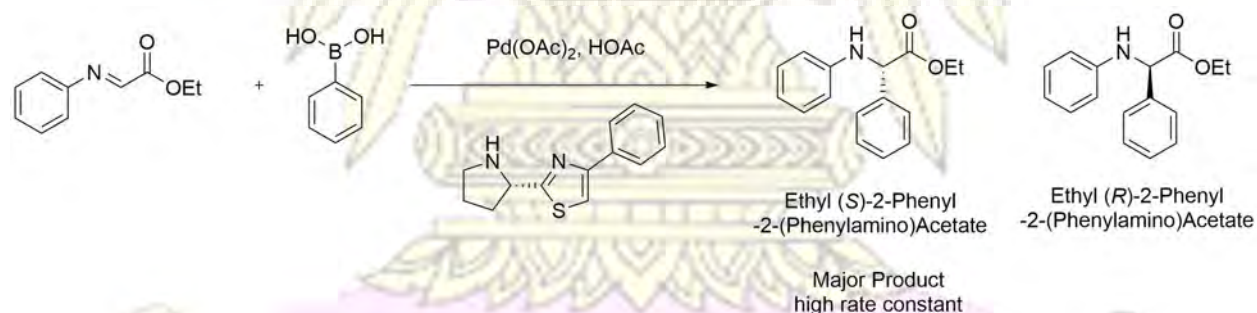
Advisor Name Assistant Professor Worawan Bantumnavin, Ph.D.

Co-advisor Name Assistant Professor Somsak Pianwanit, Ph.D.

Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Academic Year 2016

Abstract

The arylation of alpha-imino esters is one of important reactions for synthesis of amino acid derivatives that can be used as precursors for synthesis of several bioactive compounds. Computational chemistry is a powerful tool to predict the product of the reaction, especially, when the reaction gives enantiomer products. In this research work, asymmetric synthesis reaction using ethyl (E)-2-(phenylimino)acetate and phenylboronic acid as precursor, palladium(II)acetate as catalyst, and (S)-4-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)thiazole as ligand, was calculated. The B3LYP method, which belongs to Density Functional Theory, was selected. The cc-pvdz basis set was used for all atoms except palladium and sulfur atom in which the LANL2DZ basis set was used for Electronic core potential. The results show that ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate is more preferable as a product than ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate because of the kinetic control factor, in which it has higher rate constant.



Keyword: Asymmetric Synthesis, Arylation, Computational Chemistry, Alpha-Imino Ester

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยต้องขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วรวรรณ พันธุมนาวิน และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ เพ็ญรณิข ที่คอยให้คำปรึกษาเกี่ยวกับแนวทางในการทำงานวิจัยชิ้นนี้ออกมา รวมถึงข้อติชม เสนอแนะในการเขียนรูปเล่มรายงานฉบับนี้ และนอกจากนี้ผู้วิจัยต้องขอขอบคุณ ดร. นพพร ไกรเวช นักวิจัยหลังปริญญาเอก จากกลุ่มวิจัย Computational Chemistry Unit Cell ที่เป็นผู้สอนการใช้โปรแกรมในการคำนวณทางเคมีต่าง ๆ ขอบพระคุณอาจารย์ ดร. วิภาค อนุตรศักดิ์ ที่ให้คำปรึกษาเกี่ยวกับทฤษฎีสนามลิแกนด์ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของการวิเคราะห์ผลการคำนวณในงานนี้รวมถึงเป็นกรรมการสอบโครงการนี้ และขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร. สกฤษ สุข อุ๋น-อรุณทัตย์ ที่เป็นกรรมการสอบโครงการของผู้วิจัย ให้สำเร็จผ่านไปได้

ท้ายที่สุดต้องขอขอบคุณทุก ๆ คนที่มีส่วนช่วยเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัย ในการทำงานวิจัยนี้จนสำเร็จออกมาได้



สารบัญ

เรื่อง	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญรูปภาพ	ช
สารบัญตาราง	ฌ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของเนื้อหา	1
1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของงานวิจัย	3
1.2.1 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	3
1.2.2 ขอบเขตและขั้นตอนหลักของการดำเนินงานวิจัย	3
1.3 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย	4
1.3.1 ปฏิกิริยา Petasis (Petasis Reaction)	4
1.3.2 เคมีคอมพิวเตอร์ (Computational Chemistry)	5
1.3.2.1 Density Functional Theory: DFT	6
1.3.2.2 การคำนวณหาโครงสร้างที่เหมาะสมและการคำนวณหาสถานะทรานซิชัน	7
1.3.3 ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาเคมี	7
1.3.3.1 ตัวแปรทางอุณหพลศาสตร์เคมี	7
1.3.3.2 ตัวแปรทางจลนศาสตร์เคมี	9
1.4 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย	10
บทที่ 2 การทดลอง	11
2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำวิจัย	11
2.2 ขั้นตอนวิธีในการทำวิจัย	12

2.2.1	ขั้นตอนการทำวิจัยโดยทั่วไป	12
2.2.2	รายละเอียดของขั้นตอนในการทำวิจัย	13
2.2.2.1	การคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารประกอบที่เกิดขึ้นทั้งหมด	15
2.2.2.2	การคำนวณหาสถานะทรานซิชันของปฏิกิริยาในแต่ละขั้นตอน	17
บทที่ 3 รายงานผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง		22
3.1	ผลการทดลอง	22
3.1.1	ค่าพลังงานและพารามิเตอร์ที่คำนวณได้ของโมเลกุลที่เป็น Intermediate	22
3.1.2	ผลการคำนวณเพื่อหาสถานะทรานซิชัน	28
3.1.2.1	สถานะทรานซิชันของขั้นตอน INT3 ไปยัง INT4 _{Si}	28
3.1.2.2	สถานะทรานซิชันของขั้นตอน INT3-2 ไปยัง INT4 _{Re}	29
3.2	วิเคราะห์และอภิปรายผลการทดลอง	31
3.2.1	กลไกของปฏิกิริยาเคมีที่นำมาศึกษาในการคำนวณ	31
3.2.2	โครงสร้างที่ได้จากการคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุด	33
3.2.3	พลังงานของโมเลกุลและภาพรวมของปฏิกิริยา	35
3.2.4	สถานะทรานซิชันของขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยาแบบบอสมมาตร	36
บทที่ 4 สรุปผลการทดลอง		38
4.1	สรุปผลการคำนวณ	38
4.2	ข้อเสนอแนะในงานวิจัยชิ้นนี้	38
เอกสารอ้างอิง		39
ภาคผนวก		40
ภาคผนวก ก. ตารางแสดงค่าที่ได้จากการคำนวณต่าง ๆ ในงานวิจัยนี้		40
ภาคผนวก ข. รูปของโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณเมื่อทำการปรับเสถียรแล้ว		44
ประวัติผู้วิจัย		51

สารบัญรูปภาพ

รูปที่	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างโมเลกุลของ Thalidomide ทั้งสองไอแนนท์ไอมเมอร์	1
รูปที่ 2 โครงสร้างของ L-proline และ D-Methylproline	2
รูปที่ 3 ปฏิกริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่มีรายงานก่อนหน้านี้	2
รูปที่ 4 ลิแกนด์ในเอกสารอ้างอิงที่ (8) ที่ใช้งานวิจัยนี้	3
รูปที่ 5 ปฏิกริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่ศึกษาในงานวิจัยนี้	3
รูปที่ 6 ปฏิกริยา Petasis	4
รูปที่ 7 กลไกการเกิดปฏิกริยา Petasis ที่ถูกเสนอขึ้นในช่วงแรก	5
รูปที่ 8 กลไกการเกิดปฏิกริยา Petasis	5
รูปที่ 9 กลไกการเกิดปฏิกริยาของแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่ใช้ศึกษาในงานวิจัยนี้	13
รูปที่ 10 กลไกการเกิดปฏิกริยาในขั้น Transmetallation	13
รูปที่ 11 กลไกการเกิดปฏิกริยาในขั้น Arylation	14
รูปที่ 12 โครงสร้างที่ถูกอ้างอิงในกลไกการเกิดปฏิกริยาขั้นตอน Transmetallation	25
รูปที่ 13 โครงสร้างที่ถูกอ้างอิงในกลไกการเกิดปฏิกริยาขั้นตอน Arylation	26
รูปที่ 14 แผนภาพพลังงานของปฏิกริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์	27
รูปที่ 15 โครงสร้างที่จะนำมาคำนวณหาสภาวะทรานซิชั่นของโครงสร้าง INT3 กับ INT4_Si	28
รูปที่ 16 โครงสร้างที่จะนำมาคำนวณหาสภาวะทรานซิชั่นของโครงสร้าง INT3-2 กับ INT4_Re	29
รูปที่ 17 แผนภาพพลังงานของขั้นตอนที่เกิดการสังเคราะห์แบบอสมมาตร	31
รูปที่ 18 แผนภาพพลังงานของขั้น Transmetallation ในปฏิกริยา Suzuki cross coupling reaction	32
รูปที่ 19 ^{11}B NMR สเปกตรัม ที่ยืนยันโครงสร้างอินเทอร์มีเดียทที่เป็นโบโรเนตไอออน	32
รูปที่ 20 การจัดเรียงอิเล็กตรอนของ Pd(II) ที่จัดเรียงโครงสร้างสามมิติที่แตกต่างกัน	34
รูปที่ 21 กลไกขั้นตอนการสังเคราะห์แบบอสมมาตร ของปฏิกริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่ถูกเสนอในเอกสารอ้างอิงที่ (7)	36

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
ตารางที่ 1 ตารางแสดงโครงสร้างและชื่อที่ใช้ในการอ้างอิงของโมเลกุลที่ถูกใช้ในงานวิจัยนี้	15
ตารางที่ 2 ตารางแสดงค่าพลังงานของโมเลกุลที่ปรากฏในกลไกการเกิดปฏิกิริยาเอริเลชัน	22
ตารางที่ 3 ตารางแสดงค่าพลังงานจากการแปรค่าความยาวพันธะของโครงสร้าง INT3	28
ตารางที่ 4 ตารางแสดงค่าพลังงานจากการแปรค่าความยาวพันธะของโครงสร้าง INT3-2	29
ตารางที่ 5 ตารางแสดงค่าพลังงานของสภาวะทรานซิชันในขั้นตอนการเกิดการสังเคราะห์แบบอสมมาตร	30
ตารางที่ 6 ตารางแสดงค่าพลังงานรวมและพลังงานเปรียบเทียบของโครงสร้างในปฏิกิริยาเอริเลชันที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (S)-2-Phenyl-2-(Phenylamino)Acetate	40
ตารางที่ 7 ตารางแสดงค่าพลังงานรวมและพลังงานเปรียบเทียบของโครงสร้างในปฏิกิริยาเอริเลชันที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (R)-2-Phenyl-2-(Phenylamino)Acetate	41
ตารางที่ 8 ตารางแสดงค่าตัวแปรทางอุณหพลศาสตร์ของโครงสร้างที่ปรากฏในปฏิกิริยาเอริเลชัน	43

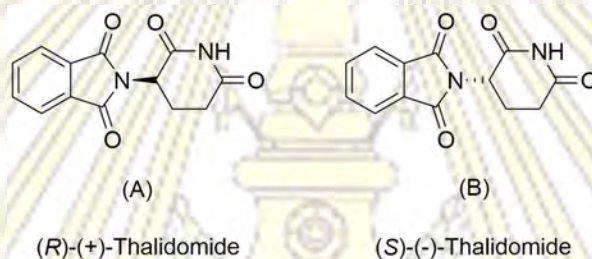
บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของเนื้อหา

เคมีอินทรีย์สังเคราะห์เป็นหนึ่งในสาขาที่มีความสำคัญมากในปัจจุบัน โดยเฉพาะงานสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติหรืองานสังเคราะห์ด้านเภสัช ซึ่งที่กล่าวมาแล้วแล้วแต่นำเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ไปใช้เป็นส่วนหนึ่งของการสังเคราะห์ยาหรือผลิตภัณฑ์ทางเภสัชที่มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น เพื่อรับมือกับโรคอุบัติใหม่ หรือโรคร้ายแรงที่มีอยู่เดิม

ในการสังเคราะห์สารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ จำเป็นจะต้องคำนึงถึงสเตอริโอไอโซเมอร์ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้น เนื่องจากสเตอริโอไอโซเมอร์ที่ต่างกันอาจทำให้ฤทธิ์ทางชีวภาพแตกต่างกันได้ หรือบางสเตอริโอไอโซเมอร์อาจ

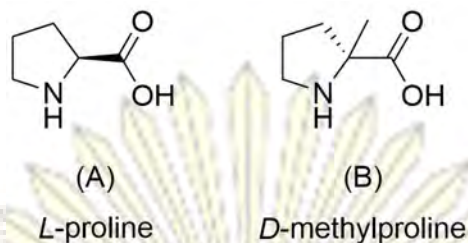


รูปที่ 1 โครงสร้างโมเลกุลของ Thalidomide ทั้งสองอิแนนทิโอเมอร์

ส่งผลเสียต่อร่างกายหรือเกิดสภาวะไม่พึงประสงค์ได้ ดังกรณีของ Thalidomide ที่ผลิตออกมาจำหน่ายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1957 เพื่อช่วยคลายเครียดและลดอาการแพ้ท้องในสตรีมีครรภ์ แต่มีรายงานการพบเด็กแรกเกิดจำนวนมากที่มารดาใช้นี้ มีอาการพิการแต่กำเนิด และในจำนวนนี้มีทารกเพียงครั้งเดียวที่รอดชีวิต (1) ตัวยาดังกล่าวถูกใช้ในรูปของสารผสมราซีมิกที่เป็นคู่อิแนนทิโอเมอร์ดังรูปที่ 1 โดยจากการศึกษาในภายหลังพบว่าสเตอริโอไอโซเมอร์ที่ส่งผลต่อทารกในครรภ์คือ (S)-(-)-Thalidomide (รูปที่ 1 (B)) โดยที่สเตอริโอไอโซเมอร์นี้ได้ส่งผลต่อการแบ่งเซลล์ของทารกในครรภ์มารดา ส่วนไอโซเมอร์ที่มีฤทธิ์ในการรักษาคือ (R)-(+)-Thalidomide (2) (รูปที่ 1 (A))

จากกรณีดังกล่าวทำให้นักเคมีอินทรีย์สังเคราะห์สนใจเรื่องของการควบคุมสเตอริโอไอโซเมอร์ในการสังเคราะห์ยา ซึ่งนำไปสู่รูปแบบการสังเคราะห์ที่เรียกว่า “การสังเคราะห์แบบอสมมาตร (Asymmetric Synthesis)” โดยเป็นการสังเคราะห์ที่ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีสเตอริโอไอโซเมอร์ของไครัลโมเลกุลที่ต้องการ จากสัดส่วนของผลิตภัณฑ์ที่เป็นคู่อิแนนทิโอเมอร์หรือไดแอสเตอริโอเมอร์ที่ไม่เท่ากันของแต่ละสเตอริโอไอโซเมอร์ (3) ซึ่งรูปแบบการสังเคราะห์ดังกล่าวทำให้ต้นทุนในการสังเคราะห์ยาลดลง

นอกจากการสังเคราะห์แบบอสมมาตรแล้ว ในกระบวนการสังเคราะห์ยา จะมีการใช้สารที่เป็นผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ ในการเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ยา หนึ่งในกลุ่มสารที่เป็นผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่ถูกนำมาใช้เป็นจำนวนมากคือกรดอะมิโนและอนุพันธ์ เนื่องจากมีกรดอะมิโนหลายชนิดที่หาได้ง่ายในธรรมชาติ และเป็นไครัลโมเลกุลอยู่แล้ว ทำให้ถูกนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ยาจำนวนมาก นอกจากนี้ มีการใช้อนุพันธ์ของ

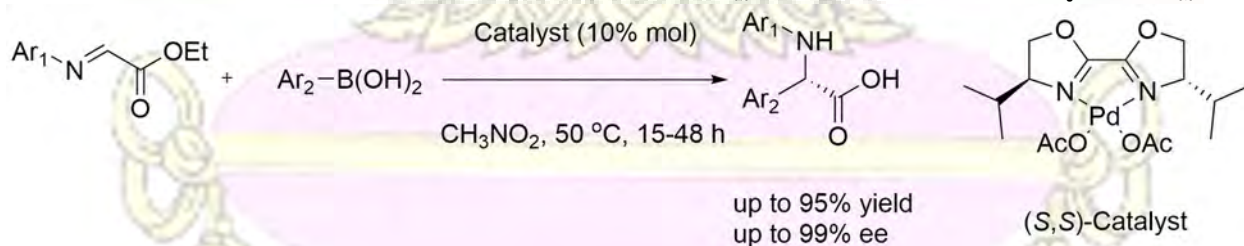


รูปที่ 2 โครงสร้างของ L-proline และ D-Methylproline

กรดอะมิโนเพื่อใช้ในการพัฒนาและสังเคราะห์ยาเพื่อให้ได้ประสิทธิภาพที่ดีขึ้น ดังงานวิจัยของ M. G. Hind และคณะ (4) ได้ทำการสังเคราะห์เปปไทด์ที่มีการดัดแปลงกรดอะมิโนชนิดโพรลีนเป็นโพรลีนที่มีหมู่เมทิลในตำแหน่งของแอลฟา (รูปที่ 2) ผลที่ได้คือเปปไทด์ที่มีการดัดแปลงโพรลีนให้ค่าคงที่การแยกออกของสาร (Dissociation Constant) ที่ต่ำกว่าเปปไทด์ต้นฉบับ

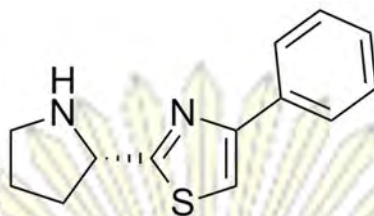
ปัญหาอย่างหนึ่งในการสังเคราะห์ โดยเฉพาะการสังเคราะห์แบบอสมมาตร คือ กลไกในการสังเคราะห์สาร ซึ่งมีความเป็นไปได้ในการที่จะให้สารที่เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงที่ไม่ต้องการเกิดขึ้น ส่งผลให้เสียร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่ได้อย่างที่ควรจะเป็น เพื่อเป็นการปรับปรุงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สาร วิทยาการทางเคมีคอมพิวเตอร์จึงเข้ามามีบทบาทสำคัญในการพัฒนาและปรับปรุงการสังเคราะห์ และช่วยในการทำนายกลไกการเกิดปฏิกิริยาเพื่อให้มีข้อมูลในการปรับเปลี่ยนกระบวนการหรือสถานะที่ใช้ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารได้ หรือเพื่อศึกษากลไกที่ยังคงมีข้อสงสัยถึงกลไกที่แท้จริง ตัวอย่างเช่นงานวิจัยของ M. J. Koh และคณะ (5) ที่ได้นำเคมีคอมพิวเตอร์มาช่วยในการศึกษาถึงกลไกการสังเคราะห์ จากปฏิกิริยา Metathesis ที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาที่พัฒนาขึ้นมาใหม่ ให้มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นจากเดิม และงานวิจัยของ A. A. C. Braga และคณะ (6) ที่มีการศึกษาถึงกลไกการเกิดปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction ในขั้นตอนของ ทรานเมทัลเลชัน ซึ่งแต่เดิมขั้นตอนนี้ยังไม่เป็นที่ชัดเจน จนกระทั่งงานวิจัยนี้ ที่เป็นการศึกษาปฏิกิริยา Suzuki reaction ด้วยเคมีคอมพิวเตอร์ ในการอธิบายถึงขั้นตอนของการเกิด ทรานเมทัลเลชัน โดยมีไอออนลบจากเบสในสารละลายเป็นกุญแจสำคัญที่ทำให้ขั้นตอนดังกล่าวเกิดขึ้นได้

ด้วยเหตุนี้ ผู้วิจัยจึงได้เล็งเห็นถึงความสำคัญดังกล่าว จึงมีความประสงค์ที่จะศึกษาทางเคมีคอมพิวเตอร์ของปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดอะมิโน โดยเป็นปฏิกิริยาการเติมหมู่อะโรมาติกบนตำแหน่งแอลฟาของสารประกอบแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ ซึ่งเป็นตำแหน่งที่สำคัญสำหรับกรดอะมิโนในการบ่งบอกถึงชนิดของกรดอะมิโนว่าเป็นกรดอะมิโนประเภทใด และยังส่งผลต่อหน้าที่ในการทำปฏิกิริยาของเอนไซม์หรือเป็นหมู่ที่จะทำปฏิกิริยา



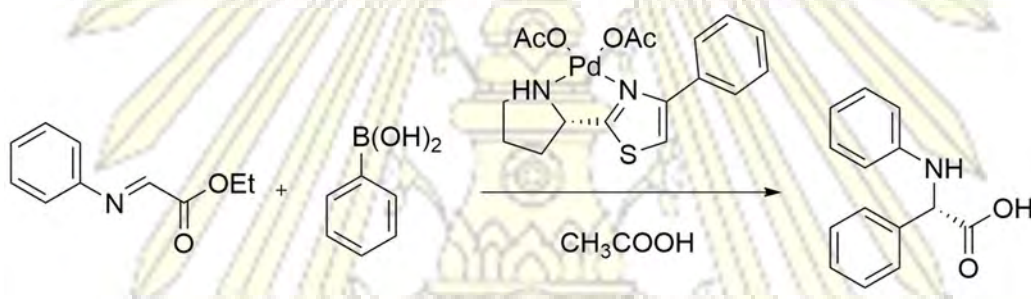
รูปที่ 3 ปฏิกิริยาเอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่มีรายงานก่อนหน้านี้ (7)

กับเอนไซม์ของสารประกอบทางเภสัชวิทยา ปฏิกิริยาดังกล่าวมาจากงานวิจัยของ J. Chen และคณะ (7) ซึ่งเป็น



รูปที่ 4 ลิแกนด์ในเอกสารอ้างอิงที่ (8) ที่ใช้งานวิจัยนี้

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดอะมิโนผ่านการเติมแบบอสมมาตรโดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเป็นเกลือของโลหะแพลเลเดียม และไครัลลิแกนด์ อันส่งผลให้เกิดการเติมแบบอสมมาตรขึ้น แต่จากงานวิจัยดังกล่าว สารที่ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีของงานวิจัยนี้ทำการสังเคราะห์ได้ยาก ทำให้ผู้วิจัยค้นหาสารที่จะนำมาใช้เป็นลิแกนด์ของปฏิกิริยาดังกล่าว จึงได้สนใจสารที่มีโครงสร้างตามรูปที่ 4 ซึ่งมาจากงานวิจัยของ N. Yotapan และคณะ (8) เนื่องจากลิแกนด์ดังกล่าวมีสารตั้งต้นที่เป็นโพรลีน (Proline) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่พบในธรรมชาติ และลิแกนด์ดังกล่าวสังเคราะห์ได้ง่ายมีร้อยละของผลิตภัณฑ์ที่สูง ทำให้ปฏิกิริยาที่ทางผู้วิจัยศึกษาเกิดได้ดี ดังปรากฏในรูปที่ 5 อันเป็นปฏิกิริยาการเติมอะโรมาติกลงในตำแหน่งแอลฟาของอิมิโนเอสเทอร์ ซึ่งมีสารตั้งต้นเป็นกรดพีนิลโบโรนิก



รูปที่ 5 ปฏิกิริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่ศึกษาในงานวิจัยนี้

(Phenylboronic acid) กับ (*E*)-Ethyl 2-(phenylimino) acetate โดยมีตัวเร่งปฏิกิริยาเป็น แพลเลเดียม แอซิเตท (Palladium (II) acetate) และไครัลลิแกนด์เป็น (S)-4-phenyl-2-(pyrrolidin-2-yl)thiazole.

1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของงานวิจัย

1.2.1 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

ศึกษากลไกการเกิดปฏิกิริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์แบบอสมมาตร โดยการใช้การคำนวณทางเคมีคอมพิวเตอร์

1.2.2 ขอบเขตและขั้นตอนหลักของการดำเนินงานวิจัย

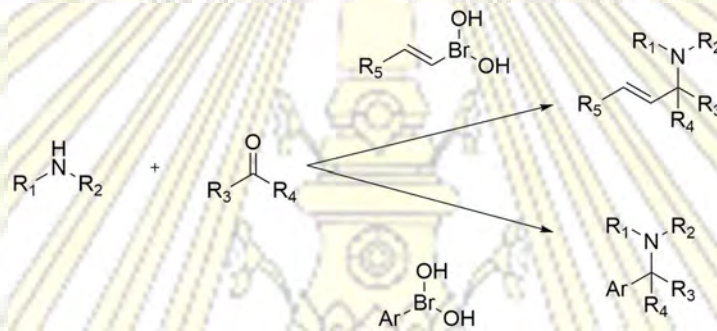
ขอบเขตของงานวิจัยนี้ จะศึกษาปฏิกิริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ ที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาแบบอสมมาตร ซึ่งศึกษาโดยใช้การคำนวณทางเคมีคอมพิวเตอร์ด้วยวิธี Density Functional Theory โดยแบ่งเป็นสองขั้นตอนหลัก ๆ คือ

- การคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารที่จะเข้าทำปฏิกิริยาแต่ละตัวและสารตัวกลางที่เกิดขึ้น

- การคำนวณหาสภาวะทรานซิชันของปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบอสมมาตร และปฏิกิริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์มีขั้นตอนหลัก ๆ สองขั้นตอนคือ
 - ขั้น ทรานเมทัลเลชัน (transmetallation) เป็นการย้ายวงอะโรมาติกจาก กรดฟีนิลโบโรนิก ไปยัง สารประกอบเชิงซ้อนของ ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของโครัลลิแกนด์และแพลเลเดียม (II) แอซีเตท
 - ขั้น แอริเลชัน (arylation) เป็นขั้นตอนการเติมแบบอสมมาตรของวงอะโรมาติกของตัวเร่งปฏิกิริยาแบบ อสมมาตร บนสารประกอบแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์
- โดยในขั้นตอนการเติมวงอะโรมาติกจะศึกษาการเติมที่ทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็นคู่อิแนนทิโอเมอร์ และ นำมาเปรียบเทียบค่าพลังงานที่ได้ของสารที่เป็นผลิตภัณฑ์

1.3 ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

1.3.1 ปฏิกิริยา Petasis (Petasis Reaction)



รูปที่ 6 ปฏิกิริยา Petasis

ปฏิกิริยา Petasis หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า ปฏิกิริยา Petasis Borono-Mannich (Petasis Borono-Mannich Reaction) เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์เอมีนที่มีหมู่แทนที่จาก สารประกอบเอมีน, สารประกอบแอลดีไฮด์ และอนุพันธ์ไวนิล หรือ แอริลของกรดโบโรนิก โดยเอมีนที่ได้จะเป็นอนุพันธ์ของตัวเอมีนหรือเป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนที่ตำแหน่งแอลฟา ผู้ที่ค้นพบปฏิกิริยาการสังเคราะห์นี้คือ Nicos Petasis และได้รายงานในปีค.ศ. 1993 โดยรายงานจากการสังเคราะห์จากปฏิกิริยา Mannich (Mannich Reaction) จากสารตั้งต้นที่เป็นไวนิล ของกรดโบโรนิก (9) โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้มีสเตอริโอเคมีของพันธะคู่แบบ *E* เพียงอย่างเดียวเท่านั้น และมีผลได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ในสัดส่วนที่สูง นับว่าเป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบอสมมาตรที่มีประสิทธิภาพที่ดี

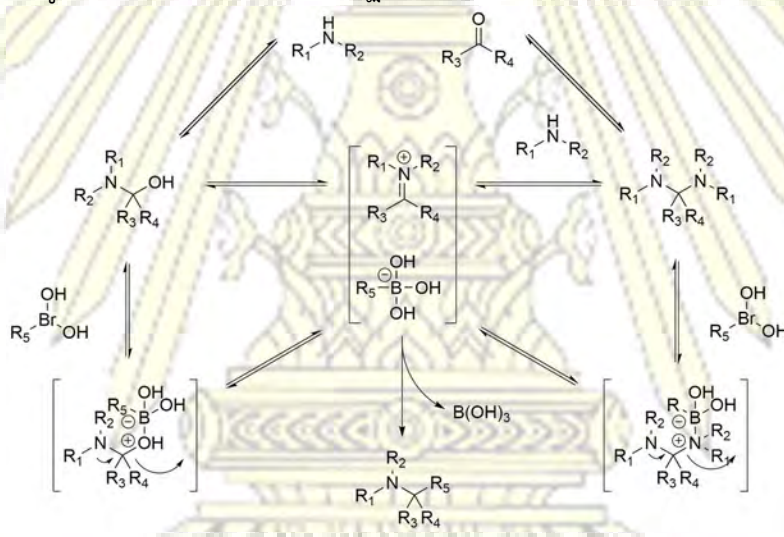
สำหรับกลไกการเกิดปฏิกิริยา Petasis ในช่วงแรกผู้ค้นพบได้เสนอไว้ว่า อนุพันธ์ของเอมีนอาจเกิดเป็นเกลืออิมิเนียม ซึ่งจะทำหน้าที่เป็นอิเล็กโทรไฟล์ และกรดไวนิลโบโรนิกจะทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ โดยอาจเกิด



รูปที่ 7 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Petasis ที่ถูกเสนอขึ้นในช่วงแรก (9)

จากการเหนี่ยวนำของหมู่ไฮดรอกซิลหรือหมู่อะมิโนดังรูปที่ 7 อย่างไรก็ตาม กลไกที่เสนอขึ้นมานี้ ยังไม่เป็นที่ชัดเจนอันเนื่องมาจาก ปฏิกิริยาดังกล่าวไม่ได้เกิดขึ้นที่สภาวะกรด แต่มีการพบเกลืออิมิเนียมขึ้นและนอกจากนี้เกลืออิมิเนียมที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากกรดไวนิลโบโรนิกที่ใส่ลงไป ทำให้กลไกดังกล่าวยังคงเป็นที่สงสัยอยู่

ต่อมา กลไกการเกิดปฏิกิริยานี้ถูกเสนอขึ้นจากผู้ค้นพบปฏิกิริยาการสังเคราะห์นี้โดยได้ศึกษาเพิ่มเติมจนทราบว่าเกลืออิมิเนียมเกิดจากสารประกอบคาร์บอนิลทำปฏิกิริยากับอนุพันธ์ของเอมีน และอนุพันธ์ของกรดโบโรนิก จะเข้าทำปฏิกิริยาดังรูปที่ 8 ซึ่งเป็นกลไกการเกิดปฏิกิริยานี้ (10)



รูปที่ 8 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Petasis (10)

1.3.2 เคมีคอมพิวเตอร์ (Computational Chemistry)

เคมีคอมพิวเตอร์ เป็นสาขาหนึ่งของเคมีเชิงฟิสิกส์ ซึ่งใช้คอมพิวเตอร์เป็นเครื่องมือเพื่อใช้ในการแก้ปัญหาทางเคมี ผ่านการคำนวณหาโครงสร้างและคุณสมบัติต่าง ๆ ของโมเลกุล อาทิ พลังงาน, ความถี่ของการสั่น, ความหนาแน่นของอิเล็กตรอน เป็นต้น

โดยทั่วไปวิธีที่ใช้ในการคำนวณทางเคมีคอมพิวเตอร์จะจำแนกเป็น 2 วิธีหลัก คือ วิธีทางกลศาสตร์โมเลกุล (Molecular Mechanics) และวิธีทางกลศาสตร์ควอนตัม (Quantum Mechanics) ซึ่งวิธีทางกลศาสตร์ควอนตัมจะให้ผลที่แม่นยำกว่า แต่ใช้เวลาในการคำนวณกับทรัพยากรของคอมพิวเตอร์มากกว่า ในขณะที่เดียวกัน วิธีกลศาสตร์โมเลกุลจะนิยมใช้ในการคำนวณของสารที่เป็นชีวโมเลกุล อาทิ โปรตีน ดีเอ็นเอ ซึ่งเป็นโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่่มาก วิธีกลศาสตร์ควอนตัมจะให้ผลการคำนวณที่ช้ากว่ามากจึงไม่เหมาะที่จะใช้คำนวณสารในกลุ่มนี้

สำหรับวิธีกลศาสตร์ควอนตัมจะใช้วิธีการแก้สมการชเรอดิงเงอร์ (Schrödinger's Equation) โดยทำการแก้สมการเพื่อหาผลเฉลยของสมการที่เป็นค่าพลังงานของระบบ ซึ่งสามารถจำแนกต่อเป็น 3 วิธีย่อย (11) คือ Semi Empirical Methods, ab initio Methods, และ Density Functional Theory (DFT) โดยผู้วิจัยได้เลือกวิธี DFT ซึ่งเป็นวิธีที่ให้ผลที่แม่นยำและเหมาะสมกับการคำนวณของปฏิกิริยาในงานวิจัยนี้

1.3.2.1 Density Functional Theory: DFT

Density Functional Theory หรือเรียกอย่างย่อว่า DFT เป็นวิธีที่พัฒนามาจากวิธี ab initio ซึ่งวิธีดังกล่าวมีรากฐานมาจากงานวิจัยของ Hohenberg และ Kohn (12) ซึ่งรายงานในปี ค.ศ. 1964 วิธีนี้จะแตกต่างจากวิธี ab initio โดยที่วิธีดังกล่าวจะคำนวณโดยใช้อิเล็กตรอนทุกตัวในระบบ แต่ในการคำนวณด้วยวิธี DFT จะอาศัยความหนาแน่นของอิเล็กตรอนในการคำนวณสมบัติต่าง ๆ ของโมเลกุล ซึ่งทำให้ลดปัญหาเรื่องของจำนวนอิเล็กตรอนที่ส่งผลให้สมการของชเรอดิงเงอร์มีความยุ่งยากในการแก้สมการอันเนื่องมาจากจำนวนอิเล็กตรอนที่มาก โดยจากสมการของชเรอดิงเงอร์

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2} \sum_A \frac{\nabla_A^2}{M_A} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_i \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \sum_A \sum_B \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

จะพบพจน์ที่คำนวณค่าพลังงานในส่วนของพลังงานจลน์ (สองพจน์แรกของสมการ) และพลังงานศักย์ (สามพจน์ที่เหลือของสมการ) ในการคำนวณจากเดิมที่จะใช้ฟังก์ชันคลื่นของอิเล็กตรอน แต่ทฤษฎี DFT จะเปลี่ยนฟังก์ชันคลื่นของอิเล็กตรอนให้เป็นฟังก์ชันของความหนาแน่นของอิเล็กตรอนในระบบ ทำให้รูปสมการเปลี่ยนไปเป็น

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V_{eff}(\vec{r}) \right] \psi_i = \epsilon_i \psi_i$$

$$V_{eff}(\vec{r}) = \int \frac{\rho(\vec{r}')}{r} d\vec{r}' + V_{XC}(\vec{r}) + \sum_A \frac{Z_A}{r_A}$$

สมการดังกล่าวเรียกว่า สมการ Kohn-Sham ซึ่งจะมีผลเฉลยของสมการที่ขึ้นอยู่กับค่าฟังก์ชันความหนาแน่นของอิเล็กตรอนดังสมการ

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{Ne}[\rho] + E_{XC}[\rho]$$

โดยที่แต่ละพจน์ของสมการที่เป็นผลเฉลย อธิบายได้ดังนี้

$T[\rho]$	เป็นพจน์ที่แสดงค่าพลังงานจลน์ของอิเล็กตรอนในระบบ
$V_{ee}[\rho]$	เป็นพจน์ที่แสดงค่าพลังงานศักย์ระหว่างอิเล็กตรอนในระบบ
$V_{Ne}[\rho]$	เป็นพจน์ที่แสดงค่าพลังงานศักย์ระหว่างอิเล็กตรอนและนิวเคลียส

$E_{xc}[\rho]$ เป็นพจน์ที่แสดงค่าพลังงาน Exchange Energy และ Correlation Energy

สำหรับพจน์สุดท้ายของสมการค่าพลังงานรวมของระบบ ซึ่งเป็นค่า Exchange-correlation energy ที่มีการเพิ่มเข้ามาในวิธี DFT จะประกอบด้วยสองส่วนคือ ค่าพลังงานที่เป็น Exchange energy และ correlation energy โดยมีสมการที่บรรยายส่วนนี้ไว้ดังนี้

$$E_{xc}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) [\epsilon_x(\rho(\vec{r})) + \epsilon_c(\rho(\vec{r}))] d\vec{r}$$

ในปี ค.ศ. 2016 T. Chachiyo (13) ได้เสนอสมการเพื่อใช้ในการคำนวณค่าพลังงานในส่วนของการ correlation Energy ให้เรียบง่ายขึ้น โดยมีรูปสมการดังด้านล่าง

$$\epsilon_c(r_s) = a \ln \left(1 + \frac{b}{r_s} + \frac{b}{r_s^2} \right)$$

โดยสมการด้านบนจะเป็นสมการที่สามารถอธิบายได้ในกรณีที่มีอิเล็กตรอนกระจายตัวอย่างสม่ำเสมอ และความหนาแน่นของอิเล็กตรอนมีความหนาแน่นเท่ากันทั้งระบบเท่านั้น

1.3.2.2 การคำนวณหาโครงสร้างที่เหมาะสมและการคำนวณหาสถานะทรานซิชัน

การคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดเป็นการหาโครงสร้างที่มีค่าพลังงานของโมเลกุลที่ต่ำที่สุด ซึ่งสามารถคำนวณได้โดยอาศัยหลักการของ การเกิดพันธะของโมเลกุล ในขณะที่อะตอมหรือโมเลกุลที่กำลังสร้างพันธะ เมื่อเข้าใกล้กันที่ระยะหนึ่ง พลังงานรวมของระบบจะลดลงอันเนื่องมาจากแรงดึงดูดของทั้งสองอะตอมหรือโมเลกุลจนถึงที่ระยะหนึ่ง พลังงานรวมของระบบจะมีค่าต่ำที่สุด หากอะตอมหรือโมเลกุลทั้งสองเข้าใกล้กันมากขึ้น จะทำให้พลังงานของระบบเพิ่มขึ้นอย่างมากจากแรงผลักรวมของอะตอมหรือโมเลกุล โดยที่ระยะที่ทำให้พลังงานต่ำที่สุดจะเป็นความยาวพันธะของอะตอมหรือโมเลกุล หลักการดังกล่าวถูกนำมาใช้เพื่อคำนวณหาโครงสร้างที่ทำให้พลังงานรวมของระบบมีค่าต่ำที่สุด โดยทำการปรับเปลี่ยนโครงสร้างที่ส่งผลให้พลังงานรวมของระบบมีค่าต่ำที่สุด โครงสร้างดังกล่าวจะเป็นโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของระบบ

ในทางตรงกันข้าม การคำนวณหาสถานะทรานซิชัน สามารถทำการคำนวณได้โดยอาศัยหลักการทางจลนศาสตร์เคมีโดยในระหว่างการเกิดปฏิกิริยาเคมี อะตอมหรือโมเลกุลที่จะสร้างพันธะหรือสลายพันธะเคมีจะเกิดการจัดเรียงตัวใหม่เพื่อเคลื่อนที่เข้าหาหรือออกจากอะตอมหรือโมเลกุล ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงความยาวพันธะหรือมุมพันธะ ส่งผลให้พลังงานของระบบมีค่าสูงขึ้นจนถึงสภาวะที่ความยาวพันธะหรือมุมพันธะที่ทำให้พลังงานรวมของระบบ ณ ขณะนั้นมีค่าสูงที่สุด โครงสร้างของโมเลกุลในจุดนั้นจะเป็น “สถานะทรานซิชัน (Transition State)” และหากโมเลกุลเคลื่อนออกจากจุดนี้พลังงานรวมของระบบจะลดลง สภาวะนี้จะเป็นตัวกำหนดว่าปฏิกิริยาเคมีจะดำเนินต่อไปหรือไม่

1.3.3 ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาเคมี

ปฏิกิริยาเคมีใด ๆ จะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อตัวแปรหรือพารามิเตอร์ มีค่าที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยา ซึ่งตัวแปรดังกล่าวนี้รวมไปถึงตัวแปรทางอุณหพลศาสตร์เคมี และตัวแปรทางจลนศาสตร์เคมี

1.3.3.1 ตัวแปรทางอุณหพลศาสตร์เคมี

ตัวแปรทางอุณหพลศาสตร์ เป็นตัวแปรที่จะกำหนดการเกิดปฏิกิริยาในสภาวะอุณหภูมิต่างๆ มีทิศทางของการเกิดปฏิกิริยาเคมีไปในทิศทางใด แต่ตัวแปรทางอุณหพลศาสตร์จะไม่สามารถบอกได้ว่าปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นได้

เร็วเพียงใด หรือปฏิกิริยาเคมีจำเป็นจะต้องให้พลังงานภายนอกหรือเข้าไปในระบบหรือไม่ ตัวแปรทางอุณหพลศาสตร์เคมีจะมาจากทฤษฎีทางอุณหพลศาสตร์ ซึ่งมีตัวแปรที่ส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยาเคมีดังนี้

1. พลังงานอิสระกิบส์ (Gibb's Free Energy)

พลังงานอิสระกิบส์ เป็นตัวแปรที่มีความสำคัญอย่างมากในการระบุการเกิดปฏิกิริยาเคมีที่สภาวะอุณหภูมิต่างๆ ตัวแปรนี้สามารถคำนวณได้จากสมการนี้

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

จากสมการดังกล่าว ค่าพลังงานอิสระกิบส์ จะขึ้นอยู่กับตัวแปรทั้งหมดสามตัวแปรคือ อุณหภูมิ, เอนทัลปี (Enthalpy: H), และเอนโทรปี (Entropy: S) ซึ่งค่าของตัวแปรนี้จะเป็นตัวบ่งบอกว่าปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้หรือไม่ดังข้อมูลด้านล่าง

- หากค่าพลังงานอิสระกิบส์ มีค่ามากกว่าศูนย์ ปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นไม่ได้ที่สภาวะอุณหภูมินั้น ๆ
- หากค่าพลังงานอิสระกิบส์ มีค่าเท่ากับศูนย์ ปฏิกิริยานี้จะอยู่ในสภาวะสมดุล
- และค่าพลังงานอิสระกิบส์ มีค่าน้อยกว่าศูนย์ ปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นได้ที่สภาวะอุณหภูมินั้น ๆ

นอกจากนี้ค่าพลังงานอิสระกิบส์ เป็นตัวแปรที่สามารถบ่งบอกได้ถึงสภาวะทางสมดุลเคมีและสามารถนำไปใช้ในการคำนวณเพื่อบอกว่าปฏิกิริยานี้ มีค่าคงที่สมดุลทางเคมีเป็นเท่าไร ซึ่งเป็นอีกหนึ่งตัวแปรที่บ่งบอกถึงทิศทางของการเกิดปฏิกิริยาเคมี

2. เอนทัลปี (Enthalpy)

เอนทัลปีเป็นตัวแปรที่แสดงสมบัติทางอุณหพลศาสตร์ ซึ่งอาจหมายถึงปริมาณความร้อนที่สภาวะความดันคงที่ สามารถคำนวณได้จากกฎข้อที่หนึ่งของอุณหพลศาสตร์ ดังสมการด้านล่าง

$$\Delta H = \Delta U + \Delta(PV)$$

ในการคำนวณหาค่าเอนทัลปีของโมเลกุล พจน์สุดท้ายของสมการจะไม่ถูกนำมาคำนวณเนื่องจากระบบที่ถูกนำมาคำนวณเป็นระบบในสภาวะสูญญากาศ ซึ่งไม่มีการเปลี่ยนแปลงค่าความดันและปริมาตรของระบบ ทำให้ค่าเอนทัลปี ขึ้นอยู่กับพลังงานภายในระบบอันหมายถึงพลังงานรวมของโมเลกุล

3. เอนโทรปี (Entropy)

เอนโทรปีเป็นตัวแปรที่บ่งชี้ถึงความไม่เป็นระเบียบของระบบ ในการคำนวณหาเอนโทรปีของโมเลกุลสามารถคำนวณได้จากชุดสมการนี้

$$S = S_{trans} + S_{rot} + S_{vib} + S_{ele} - nR[\ln(nN_A) - 1]$$

$$S_{trans} = \frac{3nR}{2} + nR \ln \left[\left(\frac{nRT}{P} \right) \left(\frac{2\pi mkT}{h^2} \right)^3 \right]$$

$$S_{rot} = \frac{3nR}{2} + nR \ln \left[\left(\frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \right) \sqrt{\frac{kT}{hcB_A}} \sqrt{\frac{kT}{hcB_B}} \sqrt{\frac{kT}{hcB_C}} \right]$$

$$S_{vib} = nR \sum_i \left[\left(\frac{\mu_i}{e^{\mu_i} - 1} \right) + \ln \left(\frac{1}{1 - e^{-\mu_i}} \right) \right]$$

$$S_{ele} = nR \ln g.$$

4. ค่าคงที่สมดุลเคมี

ค่าคงที่สมดุลเคมี เป็นอีกหนึ่งตัวแปรในการบอกถึงทิศทางของการเกิดปฏิกิริยาเคมี ณ สภาวะสมดุลของปฏิกิริยา โดยสามารถคำนวณได้จากพลังงานอิสระกิบส์ดังสมการ

$$\Delta G = -RT \ln K$$

ตัวเลขที่ได้จะบอกแนวโน้มของทิศทางการเกิดปฏิกิริยาเคมีที่สภาวะสมดุล ดังนี้

- ที่ค่าคงที่สมดุลมากกว่า 1 ปฏิกิริยาจะดำเนินไปข้างหน้ามากกว่าจะเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับ
- ที่ค่าคงที่สมดุลน้อยกว่า 1 แต่มากกว่า 0 ปฏิกิริยาจะดำเนินไปในทิศทางย้อนกลับมากกว่าจะเกิดปฏิกิริยาไปข้างหน้า
- ที่ค่าคงที่สมดุลเท่ากับ 1 การเกิดปฏิกิริยาเคมีจะเกิดไปข้างหน้าและย้อนกลับเท่า ๆ กัน

1.3.3.2 ตัวแปรทางจลนศาสตร์เคมี

ตัวแปรทางจลนศาสตร์เคมี เป็นตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับอัตราการเกิดปฏิกิริยา ซึ่งจะเป็นตัวบ่งบอกถึงปฏิกิริยาเคมีที่สนใจเกิดขึ้นได้ทันทีหรือไม่ ตัวแปรทางจลนศาสตร์เคมีมีที่มาจาก “ทฤษฎีสถานะทรานซิชัน (Transition State Theory)” โดยที่ตัวแปรสำคัญทางจลนศาสตร์เคมีที่สำคัญ มีดังนี้

1. ค่าคงที่อัตรา (Rate Constants)

เป็นค่าคงที่ที่ปรากฏในสมการกฎอัตราของปฏิกิริยาเคมี โดยทั่วไปตัวแปรนี้หาได้จากการทดลองซึ่งมีวิธีการคำนวณวิธีเดียวกันกับการหาอันดับของปฏิกิริยาเคมี นอกจากนี้ค่าคงที่อัตราสามารถนำไปสู่การหาค่าพลังงานกระตุ้น (Activation Energy) ของปฏิกิริยาเคมีได้จากสมการของอาเรเนียส (Arrhenius's Equation)

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

โดยที่แต่ละตัวแปรที่ปรากฏในสมการ จะเป็นดังนี้

- k ค่าคงที่อัตรา
- A ค่าคงที่ของอาเรเนียส
- E_a พลังงานกระตุ้น (Activation Energy) มีหน่วยเป็น จูลต่อโมล (J/mol)
- R ค่าคงที่แก๊ส มีค่าเท่ากับ 8.314 จูลต่อโมลต่อเคลวิน (J/mol·K)
- T อุณหภูมิสัมบูรณ์ มีหน่วยเป็นเคลวิน (K)

2. พลังงานกระตุ้น (Activation Energy)

พลังงานกระตุ้น เป็นค่าพลังงานที่บอกว่าปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นได้ จะต้องให้พลังงานเข้าไปกระตุ้นเพื่อเกิดปฏิกิริยาเคมีในปริมาณหนึ่งหรือกล่าวได้ว่า พลังงานกระตุ้นเป็นค่าพลังงานที่ต่ำที่สุดที่ทำให้ปฏิกิริยาเคมีเกิดขึ้นได้ ตัวแปรดังกล่าวสามารถคำนวณหาได้จากสมการของอาเรเนียสโดยอาศัยค่าคงที่อัตราของปฏิกิริยาเคมีมาใช้ในการคำนวณพลังงานกระตุ้นของปฏิกิริยาเคมี

นอกจากตัวแปรทั้งสองแล้ว ยังมีตัวแปรที่เกิดขึ้นจากการพัฒนาสมการของอาเรเนียสด้วยอุณหพลศาสตร์ สถิติ จนได้เป็นสมการที่เรียกว่า “สมการ Eyring” โดยที่จะมีตัวแปรที่เหมือนกับตัวแปรทางอุณหพลศาสตร์ แต่ตัวแปรดังกล่าวจะใช้อธิบายถึง Activation ของปฏิกิริยาเคมี

$$k = \frac{k_B T}{hc^\circ} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} e^{-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}}$$

สำหรับตัวแปรที่เพิ่มเข้ามาจากสมการเอริงคือ

k_B ค่าคงที่โบลทซ์มันน์ มีค่าเป็น 1.381×10^{-23} จูลต่อเคลวิน (J/K)

h ค่าคงที่พลังค์ มีค่าเป็น 6.626×10^{-34} จูลวินาที (J·s)

c° ความเข้มข้นสถานะมาตรฐาน (Standard State Concentration) โดยทั่วไปแล้วจะใช้ที่ 1 โมลาร์

ΔS^\ddagger เอนโทรปีของการกระตุ้น (Activation Entropy) มีหน่วยเป็น จูลเคลวินต่อโมล

ΔH^\ddagger เอนทัลปีของการกระตุ้น (Activation Enthalpy) มีหน่วยเป็น จูลต่อโมล

1.4 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

สิ่งที่ได้จากงานวิจัยนี้คือ ข้อมูลเกี่ยวกับกลไกของปฏิกิริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่มีตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดอเนนทิโอซีเล็กทีฟ



บทที่ 2

การทดลอง

2.1 เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย

- เครื่องคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคล ยี่ห้อ ASUS รุ่น TP550LD ทำงานบนระบบปฏิบัติการ Windows 10 Home Single Language 64 bit มีข้อมูลจำเพาะที่สำคัญคือ ความเร็วสัญญาณนาฬิกาของหน่วยประมวลผลกลางอยู่ที่ 1.90 กิกะเฮิรตซ์ จำนวนแกน 2 แกน
- เครื่องคอมพิวเตอร์เซิร์ฟเวอร์ ทำงานบนระบบปฏิบัติการ Linux ซอฟต์แวร์ในการวิจัย มี 7 โปรแกรมคือ
 - ORCA Version 3.0 เป็นโปรแกรมสำหรับการคำนวณทางเคมีคอมพิวเตอร์ โดยจะเน้นที่วิธี ab initio และ Density Functional Theory เป็นหลัก ทำงานบนระบบปฏิบัติการ Linux บนเครื่องเซิร์ฟเวอร์ และทำงานบนระบบปฏิบัติการ Windows 10 64 bit
 - Gaussview Version 5.0 เป็นโปรแกรมที่ใช้สำหรับวาดโครงสร้างของสารที่ใช้ในการคำนวณ เนื่องจากโปรแกรม Orca เป็นโปรแกรมที่ต้องอาศัยไฟล์คำสั่ง ไม่มีหน้าจอสำหรับสั่งการใช้งาน จึงจำเป็นต้องทำการสร้างโครงสร้างของสารที่ใช้คำนวณโดยใช้โปรแกรมดังกล่าว ทำงานบนระบบปฏิบัติการ Windows 10
 - Text Editor เป็นโปรแกรมสำหรับการเขียนไฟล์คำสั่ง เพื่อใช้ในการคำนวณด้วยโปรแกรม ORCA และเป็นโปรแกรมสำหรับการเรียกดูไฟล์ข้อมูลพลังงานที่ทำการคำนวณเสร็จสิ้น ทำงานบนระบบปฏิบัติการ Windows 10
 - Terminator เป็นโปรแกรมของระบบปฏิบัติการ Linux ใช้สำหรับเรียกใช้งานโปรแกรม ORCA ให้ทำการคำนวณจากไฟล์คำสั่งที่ได้เตรียมการไว้แล้ว ในกรณีที่ต้องการคำนวณด้วยเครื่องเซิร์ฟเวอร์
 - Command Prompt เป็นโปรแกรมของระบบปฏิบัติการ Windows ใช้สำหรับเรียกใช้งานโปรแกรม ORCA ให้ทำการคำนวณจากไฟล์คำสั่งที่ได้เตรียมการไว้แล้ว ในกรณีที่ต้องการคำนวณด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคล
 - VMD เป็นโปรแกรมสำหรับเรียกดูไฟล์โครงสร้างของสารที่ทำการคำนวณเสร็จสิ้นแล้วจากโปรแกรม ORCA
 - SSH Secure File Transfer Client และ SSH Secure Shell Client เป็นโปรแกรมสำหรับติดต่อเครื่องเซิร์ฟเวอร์ ในการส่งไฟล์คำสั่งของโครงสร้างที่ต้องการคำนวณไปให้เครื่องเซิร์ฟเวอร์ทำการคำนวณ

2.2 ขั้นตอนวิธีในการทำวิจัย

2.2.1 ขั้นตอนการทำวิจัยโดยทั่วไป

ขั้นที่ 1 สร้างโครงสร้างที่ต้องการจะนำไปคำนวณโดยใช้โปรแกรม Gaussview และทำการบันทึกโครงสร้างไว้

ขั้นที่ 2 เปิดโครงสร้างที่ได้บันทึกไว้แล้ว ด้วยโปรแกรม Text Editor และนำพิกัดของอะตอมแต่ละชนิดออกมา

ขั้นที่ 3 เขียนคำสั่งที่ต้องการจะไปคำนวณจากโครงสร้างที่ได้วาดไว้ในสองขั้นตอนแรก โดยใช้โปรแกรม Text Editor และบันทึกเป็นนามสกุลไฟล์ .inp ซึ่งจะเป็นไฟล์ Input สำหรับโปรแกรม

ขั้นที่ 4 เปิดโปรแกรมสำหรับติดต่อกับเครื่องเซิร์ฟเวอร์และย้ายไฟล์คำสั่งที่ต้องการคำนวณจากคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคลไปยังเครื่องเซิร์ฟเวอร์ (หากโครงสร้างดังกล่าวมีขนาดเล็ก หรือประเมินแล้วว่า โครงสร้างหรืองานที่ใช้ กินเวลาไม่มาก สามารถทำการคำนวณด้วยคอมพิวเตอร์ส่วนบุคคลได้ สามารถข้ามขั้นตอนนี้ไปได้)

ขั้นที่ 5 เปิดโปรแกรม Terminator หรือ Command Prompt และพิมพ์คำสั่งเรียกใช้งานโปรแกรม ORCA ให้คำนวณไฟล์ Input ที่ได้สร้างไว้แล้ว จากนั้น รอจนกว่าจะคำนวณเสร็จ ในระหว่างที่โปรแกรมกำลังทำงาน ห้ามปิดเครื่อง หรือปล่อยให้เครื่อง sleep มิเช่นนั้น โปรแกรมจะหยุดทำงาน

ขั้นที่ 6 หากคำนวณเสร็จแล้ว โปรแกรมจะมีไฟล์ Output เกิดขึ้น ไฟล์ดังกล่าวจะมีนามสกุลไฟล์เป็น .out ซึ่งเป็นไฟล์ที่รวมค่าพลังงานและผลลัพธ์เอาไว้ หรือเป็นค่าพารามิเตอร์ที่ได้หากส่งคำสั่งให้คำนวณค่าพารามิเตอร์

ขั้นที่ 7 สำหรับโครงสร้างที่คำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรแล้ว สามารถเรียกดูได้โดยใช้โปรแกรม VMD จากนามสกุลไฟล์ .trj และนำมาวิเคราะห์โครงสร้างที่เสถียรแล้วของโมเลกุลนั้น ๆ หากต้องการนำโครงสร้างที่เสถียรไปใช้ในการคำนวณต่อ ให้บันทึกโครงสร้างโดยเลือกคำสั่ง Save Coordination บันทึกเป็นไฟล์โครงสร้างตามที่ต้องการ และเปิดด้วยโปรแกรม Gaussview เพื่อวาดโครงสร้างที่จะนำไปคำนวณต่อ

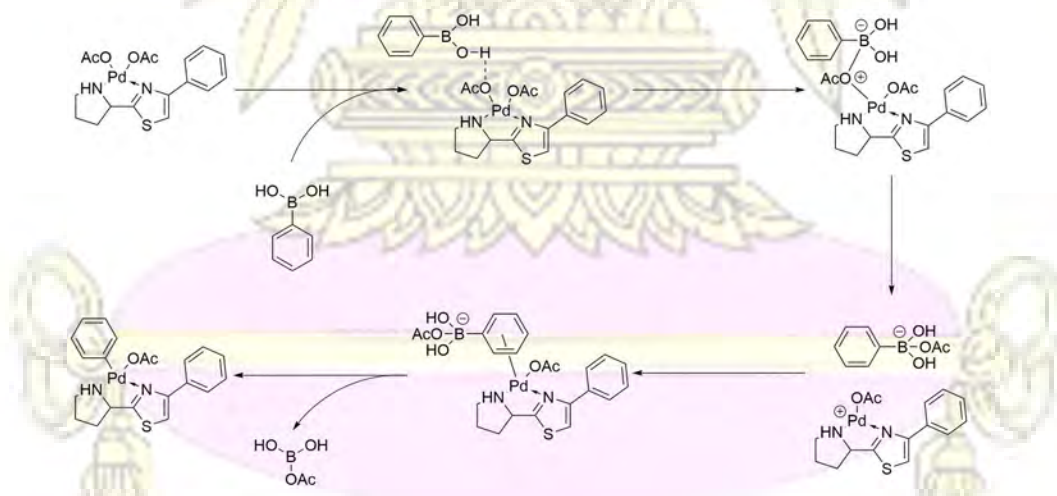
2.2.2 รายละเอียดของขั้นตอนในการทำวิจัย

ในการคำนวณการเกิดปฏิกิริยาแอริลเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาถึงกลไกในการทำปฏิกิริยาและตัดแปลงกลไกที่ใช้ในงานวิจัยนี้จากงานวิจัยของ A. A. C. Braga และคณะ (8) กับงานวิจัยของ R. Frauenlob และคณะ (14) โดยกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่ผู้วิจัยจะใช้ศึกษา เป็นไปดังรูปที่ 9 ซึ่งผู้วิจัยได้แบ่งการคำนวณของกลไกการเกิดปฏิกิริยาออกเป็น สองขั้นตอนหลัก ๆ ดังนี้



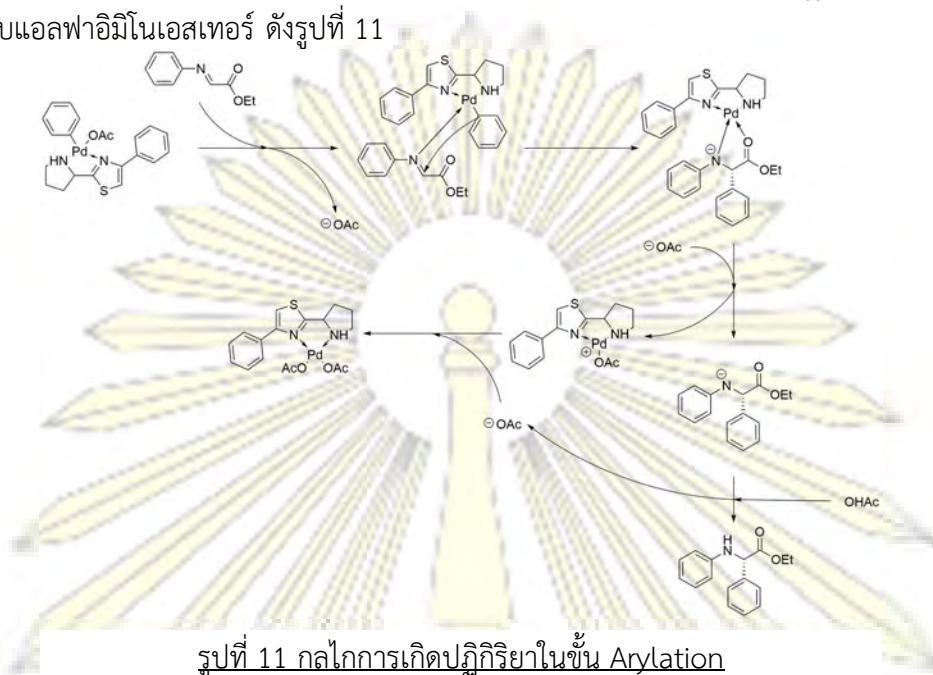
รูปที่ 9 กลไกการเกิดปฏิกิริยาของแอริลเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่ใช้ศึกษาในงานวิจัยนี้

1. ขั้นทรานสมทัลเลชัน (Transmetalation) เป็นขั้นตอนในการย้ายวงอะโรมาติกของสารประกอบกรดฟีนิลโบโรนิก ไปยังสารเชิงซ้อนของลิแกนด์กับแพลเลเดียม (II) อะซิเตท ดังรูปที่ 10



รูปที่ 10 กลไกการเกิดปฏิกิริยาในขั้น Transmetalation

2. ขั้นแอริเลชัน (Arylation) เป็นขั้นตอนที่เกิดการเติมวงอะโรมาติกบนตัวเร่งปฏิกิริยาแบบอสมมาตร ไปบนสารประกอบแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ ดังรูปที่ 11



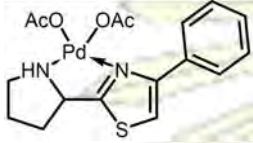
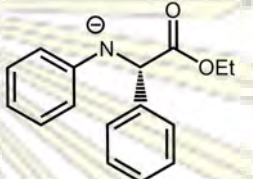
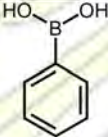
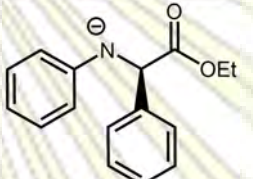
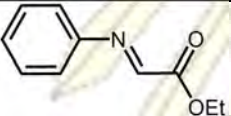
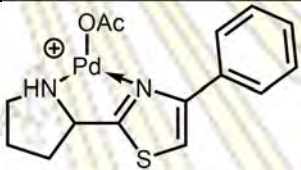
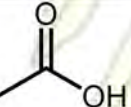
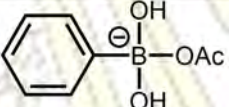
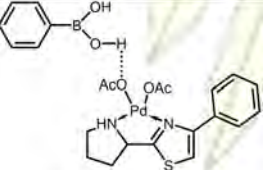
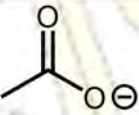
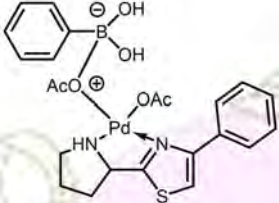
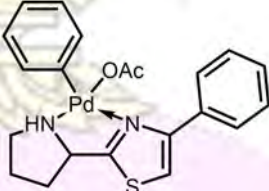
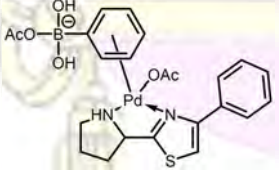
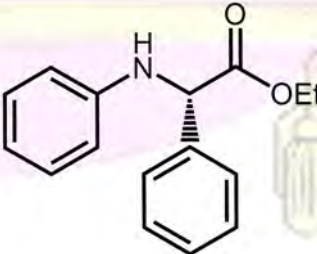
ในการคำนวณทางเคมีคอมพิวเตอร์ ทางผู้วิจัยได้ใช้วิธี Density Functional Theory; DFT ซึ่งเป็นวิธีที่ให้ค่าที่แม่นยำสูง และสามารถคำนวณโครงสร้างที่มีอะตอมจำนวนมากได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากโครงสร้างที่ต้องการนำมาคำนวณมีโลหะทรานซิชันอยู่ในโครงสร้างของโมเลกุลที่ต้องการคำนวณ การใช้วิธีอื่น ๆ อาจให้ผลลัพธ์ที่คลาดเคลื่อนอย่างความยาวพันธะที่ผิดปกติ หรือใช้เวลานานเกินไปจนไม่สามารถนำผลที่ได้จากการคำนวณไปใช้งานได้

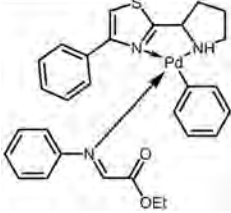
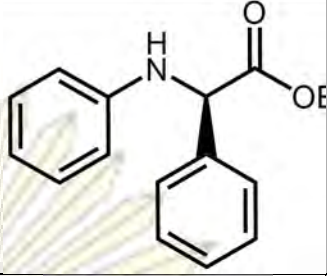
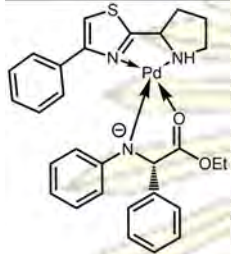
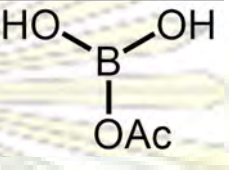
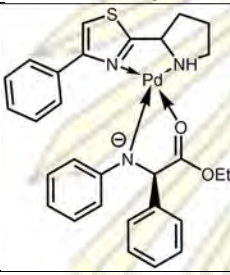
นอกจากการเลือกวิธีที่ใช้ในการคำนวณแล้ว การเลือกใช้ Basis Set ถือว่าเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าที่ได้จากการคำนวณ และระยะเวลาที่ใช้ในการคำนวณ ถึงแม้ว่าวิธี DFT จะสามารถคำนวณโครงสร้างที่มีจำนวนอะตอมที่มีจำนวนมากได้ แต่หากโครงสร้างดังกล่าวมีอะตอมของโลหะที่มีเลขอะตอมสูง ๆ จะทำให้การคำนวณใช้ทรัพยากรและเวลาที่มากเกินไป การใช้ Effective Core Potential; ECP มาช่วยในการคำนวณ สามารถลดปัญหาดังกล่าวลงได้จำนวนหนึ่ง ซึ่ง ECP เป็น Basis Set ที่ช่วยในการคำนวณ โดยจะทำการคำนวณเฉพาะที่วาเลนซ์อิเล็กตรอนของธาตุที่ต้องการคำนวณด้วยวิธีดังกล่าว ส่วนอิเล็กตรอนที่เหลือ จะถูกยุบรวมให้อยู่บริเวณแกนกลางของอะตอม ซึ่งจะลดจำนวนอิเล็กตรอนลงได้ แต่ ECP จะมีตัวแปรที่จำเพาะต่ออะตอมแต่ละชนิด การใช้ ECP ควรเลือกให้เหมาะสมต่ออะตอมแต่ละชนิดที่ต้องการคำนวณด้วย Basis Set ชุดนี้ และในงานวิจัยนี้ มี Basis Set หลัก ๆ 2 ชนิด คือ cc-pVDZ ซึ่งเป็น Basis Set หลักในการคำนวณ และ LANLDZ เป็น Basis Set ชนิด ECP ของอะตอมที่เป็นธาตุหนัก ซึ่งในที่นี้ อะตอมที่ถูกคำนวณโดยใช้ Basis Set ในงานนี้คือ อะตอมพลาเตียมกับกำมะถัน เหตุเนื่องจากทั้งสองธาตุนี้นับว่าเป็นธาตุที่อยู่ในคาบที่มากกว่าคาบที่สองของตารางธาตุ ซึ่งใน Basis Set หลัก จะถูกใช้คำนวณกับอะตอมของธาตุที่อยู่ไม่เกินคาบที่สอง

2.2.2.1 การคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารประกอบที่เกิดขึ้นทั้งหมด

ในขั้นตอนนี้จะเป็นการคำนวณเพื่อปรับโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสารแต่ละชนิดที่เกิดขึ้นทั้งหมด รวมถึงสาร Intermediate ที่เกิดขึ้นทั้งหมด ซึ่งเมื่ออ้างอิงจากรูปที่ 9 ถึง 11 จะมีสารที่ต้องนำมาคำนวณในขั้นตอนนี้ทั้งหมด 19 โมเลกุล ตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตารางแสดงโครงสร้างและชื่อที่ใช้ในการอ้างอิงของโมเลกุลที่ถูกใช้ในงานวิจัยนี้

ลำดับที่	โครงสร้าง	ชื่อที่ใช้อ้างอิง	ลำดับที่	โครงสร้าง	ชื่อที่ใช้อ้างอิง
1		SUBS	11		INT5_Re
2		SUBS_PhB	12		INT5_Si
3		SUBS_ImEs	13		INT_Ligand
4		SUBS_HOAc	14		INT_BOAc
5		INT0	15		INT_OAc
6		INT1	16		PRO_Ph
7		INT2	17		PRO_ImEs_Re

8		INT3	18		PRO_ImEs_Si
9		INT4_Re	19		PRO_BOAc
10		INT4_Si			

โครงสร้างที่สร้างมาทั้งหมดจะนำไปคำนวณโดยใช้คำสั่งจากชุดคำสั่งที่ 1 ดังนี้

```
!RKS ECP{LANLDZ} B3LYP cc-pvdz COPT PDBFILE

%geom
MaxIter 5000
end

%scf
MaxIter 5000
end

* xyz 0 1
C          -2.20618541    0.79381442    0.00000000
C          -0.81102541    0.79381442    0.00000000
C          -0.11348741    2.00156542    0.00000000
C          -0.81114141    3.21007442   -0.00119900
C          -2.20596641    3.20999642   -0.00167800
C          -2.90356741    2.00179042   -0.00068200
H          -2.75594441   -0.15850258    0.00045000
H          -0.26151741   -0.15869858    0.00131500
H          -0.26094141    4.16221742   -0.00125800
```

ชุดคำสั่งที่ 1 ตัวอย่างชุดคำสั่งสำหรับการคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุด (ในตัวอย่างเป็นการคำนวณโครงสร้างของ SUBS_PhB)

แต่ละคำสั่งที่ปรากฏในไฟล์ input เป็นดังนี้ (15)

คำสั่ง	คำอธิบาย
RKS	เป็นคำสั่งสำหรับในการคำนวณแบบ Close shell SCF ซึ่งใช้ในการคำนวณที่อิเล็กตรอนเข้าคู่กันหมด (สปินของระบบเป็น 1 หรือ singlet)
ECP{LANLDZ}	เป็นคำสั่งที่ใช้เรียก Basis set ชนิด Effective core potential มาคำนวณสำหรับอะตอมที่ต้องการใช้ Basis set พิเศษในการคำนวณ โดยมากจะเป็นอะตอมของโลหะหนัก ในตัวอย่างเป็น Effective core potential ของอะตอมโลหะพาลาเดียม
B3LYP	เป็นคำสั่งที่ใช้เรียกฟังก์ชันชนิด B3LYP มาคำนวณ ซึ่งจะเป็นการคำนวณด้วยวิธี DFT
cc-pvdz	เป็นคำสั่งที่ใช้เรียก Basis set ชนิด Dunning correlation consistent polarized double zeta มาคำนวณ
COPT	เป็นคำสั่งในการให้คำนวณหาโครงสร้างที่มีพลังงานที่ต่ำที่สุดโดยใช้ระบบพิกัดคาร์ทีเซียน
PDBFILE	เป็นคำสั่งในการสร้างไฟล์นามสกุล .pdb ของโครงสร้างที่เสถียรที่สุด ซึ่งเป็นไฟล์ประเภท Protein Databank
%pal nproc 32 end	เป็นชุดคำสั่งสำหรับประมวลผลหากต้องการให้โปรแกรมประมวลผลโดยใช้จำนวนแกนของหน่วยประมวลผลกลางของคอมพิวเตอร์มากกว่า 1 แกน ในตัวอย่างเป็นการให้คำนวณโดยใช้จำนวนแกนประมวลผลกลาง 32 แกน
%geom MaxIter 5000 end	เป็นคำสั่งที่ระบุจำนวนครั้งที่มากที่สุดในการปรับเสถียรของโครงสร้าง เพื่อให้โครงสร้างที่ได้มีค่าพลังงานที่ต่ำที่สุด
%scf MaxIter 5000 end	เป็นคำสั่งที่ระบุจำนวนรอบที่มากที่สุดในการคำนวณ Self-Consistent Field ของโครงสร้างในการคำนวณแต่ละครั้ง
* xyz 0 1 Pd x y z *	เป็นคำสั่งสำหรับบอกชนิดของระบบพิกัดที่ใช้ และพิกัดของแต่ละอะตอมที่ใช้ในการคำนวณ ตัวเลขด้านหลังของคำสั่งในการระบุชนิดพิกัดจะบอกถึงประจุและสปินของระบบที่ต้องการคำนวณ ในตัวอย่างถูกระบุว่าจะใช้พิกัดแบบคาร์ทีเซียนในการคำนวณ ในการระบุตำแหน่งของอะตอม พิกัดทั้งหมดที่จะใช้ในการคำนวณต้องอยู่ในบรรทัดเดียวกันเท่านั้น และต้องอยู่ภายใต้เครื่องหมาย * * เท่านั้น

ผลลัพธ์ที่ได้จากการคำนวณคือโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของโมเลกุลนั้น ๆ พร้อมทั้งค่าพลังงานที่เป็น Single Point Energy มีหน่วยเป็น Hartree = 627.5081069 kcal/mol

2.2.2.2 การคำนวณหาสถานะทรานซิชั่นของปฏิกิริยาในแต่ละขั้นตอน

หลังจากที่ได้คำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรของ Intermediate ที่เกิดขึ้นทั้งหมดแล้ว ขั้นตอนต่อไปเป็นการนำโครงสร้างที่ได้ไปหาโครงสร้างของสถานะทรานซิชั่นที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยาแต่ละขั้นตอน โดยปฏิกิริยาการสังเคราะห์

แบบอสมมาตรจะสนใจขั้นตอนที่ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์แบบอสมมาตรขึ้น หากพิจารณาจากรูปที่ 11 ซึ่งเป็นขั้นตอนในการเติมหมู่อะโรมาติกบนแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ จะพบว่ามีกลไกขั้นตอนที่ทำให้เกิดอสมมาตร 1 ขั้นตอน คือที่อะโรมาติกเข้าชนคาร์บอนที่ตำแหน่งแอลฟาของเอสเทอร์

สำหรับการคำนวณเพื่อหาสถานะทรานซิชัน ขั้นแรกจะเป็นการคำนวณพลังงานของโมเลกุลที่มีการแปรค่าระยะห่างระหว่างอะตอมที่จะสร้างหรือสลายพันธะ เพื่อหาระยะห่างของอะตอมที่มีค่าพลังงานที่สูงที่สุด เพื่อนำไปใช้คำนวณหาโครงสร้างในสถานะทรานซิชัน โดยใช้คำสั่งดังชุดคำสั่งที่ 2

```
!RKS ECP{LANLDZ} B3LYP cc-pvdz OPT PDBFILE

%pal
nprocs 80
end

%scf
MaxIter 5000
end

%geom
Scan
  B 31 54 = 3.8, 1.4, 13
end
end

* int 1 1
Pd    0    0    0    0.000000    0.000    0.000
C     1    0    0    3.696763    0.000    0.000
C     2    1    0    1.560819    53.313    0.000
C     3    2    1    2.358786    73.722    65.950
C     4    3    2    1.528869    75.551    353.085
H     2    1    3    1.098499    81.311    236.351
H     2    1    3    1.098890    162.970    359.255
H     3    2    1    1.103054    109.251    159.359
H     4    3    2    1.104628    94.954    103.478
H     4    3    2    1.095359    146.595    240.100
```

ชุดคำสั่งที่ 2 ตัวอย่างชุดคำสั่งในการคำนวณพลังงานของโครงสร้างที่ความยาวพันธะแตกต่างกัน (ในตัวอย่างเป็นโครงสร้างของ INT3 ที่ผ่านการหาโครงสร้างที่เสถียรแล้ว)

สำหรับคำสั่งในขั้นตอนนี้ จะใช้ชุดเดียวกับกับชุดคำสั่งที่ 1 แต่จะมีการเปลี่ยนคำสั่งบางคำสั่ง (15)

คำสั่ง	คำอธิบาย
%geom Scan B 31 54 = 3.8, 1.4, 13 end end	เป็นคำสั่งสำหรับคำนวณหาพลังงานของโครงสร้างเมื่อมีการเปลี่ยนความยาวของอะตอมที่ต้องการ ในตัวอย่างเป็นการคำนวณหาพลังงานของโครงสร้างที่จะนำมาคำนวณ โดยที่อะตอมที่ตำแหน่ง 31 กับ 54 มีความยาวตั้งแต่ 3.8 อังสตรอม ถึง 1.4 อังสตรอมและคำนวณทุก ๆ 2 อังสตรอม

* int 1 1 Pd Na Nb Nc RN AN DN *	เปลี่ยนจากระบบพิกัดที่ระบุไว้จากเดิมที่เป็นแบบคาร์ทีเซียน เป็นระบบพิกัดแบบ Internal Coordinate โดยที่จะเป็นการระบุความยาวพันธะ มุมพันธะ และมุม Dihedral ของอะตอมตัวนั้น กับอะตอมข้างเคียง
OPT	เป็นการคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของโครงสร้างที่ต้องการคำนวณโดยใช้ระบบพิกัดแบบ Internal Coordinate คำสั่งนี้จะไม่แตกต่างจากคำสั่ง COPT อย่างมีนัยสำคัญในด้านฟังก์ชันการใช้งานหลัก แต่คำสั่งนี้สามารถนำมาคำนวณในระบบพิกัดใด ๆ ก็ได้

ในการคำนวณหาโครงสร้างที่เป็นสภาวะทรานซิชัน โดยนำพิกัดของโมเลกุลที่จะนำมาคำนวณจากโครงสร้างที่แปลงความยาวพันธะแล้วให้ค่าพลังงานสูงที่สุด ซึ่งโครงสร้างดังกล่าวจะถูกนำมาใช้ในการคำนวณ และใช้คำสั่งในชุดคำสั่งที่ 3

```
!RKS ECP{LANLDZ} B3LYP cc-pvdz VeryTightSCF OptTS

%pal
nprocs 80
end

%scf
MaxIter 5000
end

%geom
Calc_Hess true # Calculate Hessian in the Beginning
Recalc_Hess 5 # Recalculate the Hessian every 5 steps
end

* xyz 1 1
Pd -0.03828022921294 -0.00148595548037 0.01228089351688
C 3.70931681483793 0.03447025143452 0.00707942925737
C 2.74791067985675 1.26323141041593 0.05756504169704
C 2.46140774892510 0.13017702166090 2.10020809930427
C 3.39725642478190 -0.77317950680140 1.29365260304551
H 3.51966242443494 -0.56234484898336 -0.89561722815689
H 4.75177989868296 0.37869612130009 -0.03431348987711
H 3.29949058568732 2.14162472443158 0.43549190593529
H 3.03673826494607 0.85240348964487 2.70702445610191
H 1.76829725286483 -0.40763166208455 2.75768675666497
H 4.30170773473483 -1.02853551518586 1.86284900193037
H 2.88683237428518 -1.71414816500423 1.03891619382752
C 2.12916526182723 1.59684209248270 -1.26632583533530
```

ชุดคำสั่งที่ 3 ตัวอย่างชุดคำสั่งที่ใช้ในการคำนวณหาโครงสร้างที่สภาวะทรานซิชัน (ในตัวอย่างเป็นโครงสร้างจากชุดคำสั่งที่ 2 ที่ระยะห่างระหว่างอะตอมที่ 2.00 อังสตรอม)

คำสั่งสำหรับการคำนวณในขั้นตอนที่ (15)

คำสั่ง	คำอธิบาย
VeryTightSCF	เป็นคำสั่งในการระบุความละเอียดในการลู่ออกของค่าพลังงานที่คำนวณได้ในแต่ละรอบ เป็นชนิด Very tight SCF
OptTS	เป็นคำสั่งสำหรับการคำนวณเพื่อหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดของสภาวะทรานซิชั่น
%geom Cals_Hess true Recalc_Hess 5 end	เป็นคำสั่งที่มีการเรียกใช้ Hessian ในการคำนวณหาโครงสร้างของสภาวะทรานซิชั่น และมีการคำนวณ Hessian ใหม่ทุก 5 ๆ รอบ

ผลที่ได้คือโมเลกุลที่อยู่ใน Transition State ของปฏิกิริยาในขั้นตอนที่สนใจ และค่าพลังงานของโมเลกุลที่เป็น Transition State ของปฏิกิริยาขั้นตอนนั้น ๆ

นอกจากการคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุดและสภาวะทรานซิชั่นแล้ว โครงสร้างที่ได้สามารถนำไปคำนวณเพื่อหาค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งจะคำนวณโดยใช้ชุดคำสั่งดังนี้

```
!RKS ECP{LANLDZ} B3LYP cc-pvdz NumFreq

%pal
nprocs 32
end

%scf
MaxIter 5000
end

* xyz 0 1
C -6.36903209069254      0.90992108330775      0.19822162690853
C -4.96126308202991      0.91725544184580      0.24602345851470
C -4.27423077080096      2.12957157153405      0.05544073949235
C -4.97514104724136      3.30059961017058     -0.23188396666505
C -6.37343877605073      3.28555579018823     -0.29277556590312
C -7.06538221642009      2.09074568938122     -0.06473668328470
H -6.91691778954159     -0.01234913991367      0.40317497350561
H -3.18486469282653      2.12228035119638      0.12942575101875
```

ชุดคำสั่งที่ 4 ตัวอย่างชุดคำสั่งในการหาความถี่ของการสั่น ซึ่งจะนำไปสู่การคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้อง (ในตัวอย่างเป็นโครงสร้างของ SUBS_ImEs ที่ผ่านการหาโครงสร้างที่เสถียรแล้ว)

โดยคำสั่งที่ใช้ในการประมวลผลคือ (15)

คำสั่ง	คำอธิบาย
NumFreq	เป็นการระบุค่าให้โปรแกรมคำนวณคุณสมบัติต่าง ๆ ของโครงสร้างที่ต้องการคำนวณ

ค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ จะอยู่ที่ไฟล์ Output เช่นเดียวกับกับขั้นตอนการปรับเสถียรของโมเลกุล โดยค่าพารามิเตอร์ที่ได้และจำเป็นต่องานวิจัยนี้ มีดังนี้

- Inner Energy รายงานเป็นค่า Total Thermal Energy มีหน่วยเป็น Hartree
- Enthalpy รายงานเป็นค่า Total Enthalpy มีหน่วยเป็น Hartree
- Entropy รายงานเป็นค่า Final Entropy Term (ในรูปของผลคูณของ Entropy กับอุณหภูมิที่ 298 เคลวิน) มีหน่วยเป็น Hartree
- Gibb's Free Enthalpy รายงานเป็นค่า Final Gibb's Free Enthalpy มีหน่วยเป็น Hartree

สำหรับโครงสร้างที่เป็นสภาวะทรานซิชั่น ในการคำนวณหาตัวแปร จะได้ค่าแบบเดียวกับกับโครงสร้างที่พลังงานต่ำที่สุด แต่ค่าที่ได้จะเป็นตัวแปรสำหรับจลนศาสตร์เคมี และนำค่าที่ได้เหล่านี้ไปใช้ในการวิเคราะห์และคำนวณค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องต่อไป



บทที่ 3

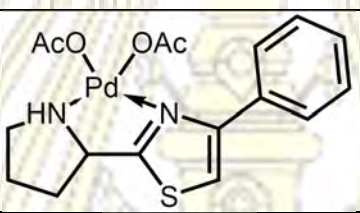
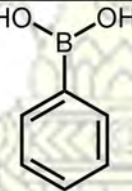
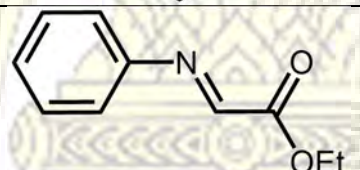
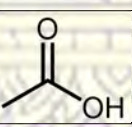
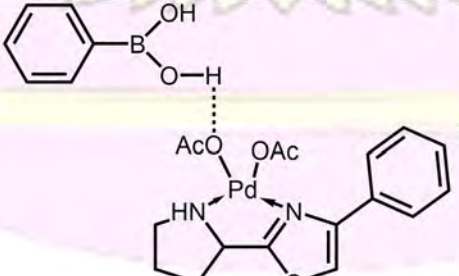
รายงานผลการทดลองและวิเคราะห์ผลการทดลอง

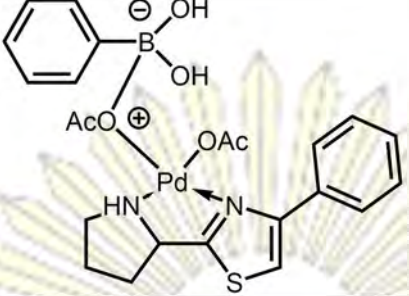
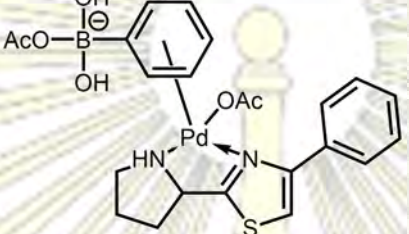
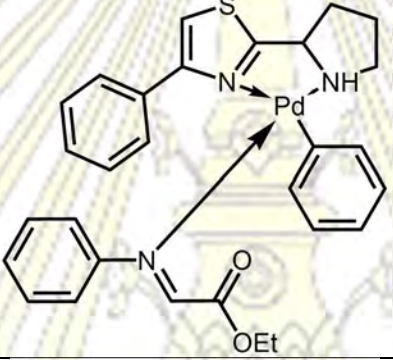
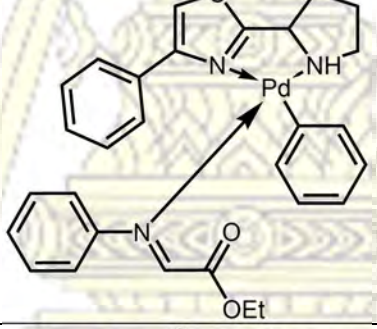
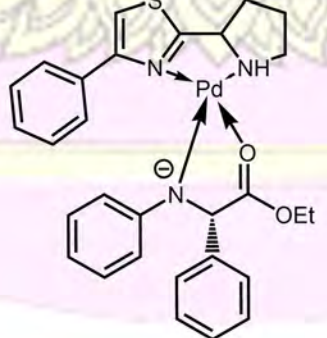
3.1 ผลการทดลอง

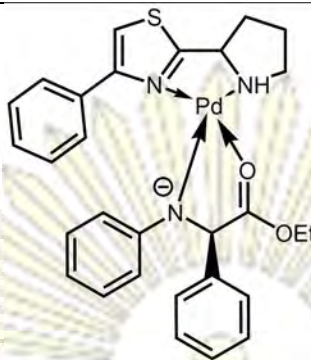
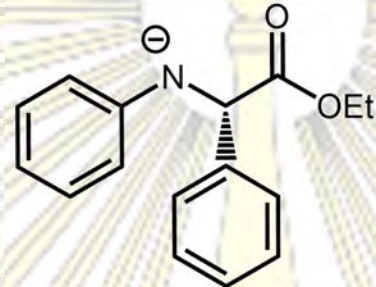
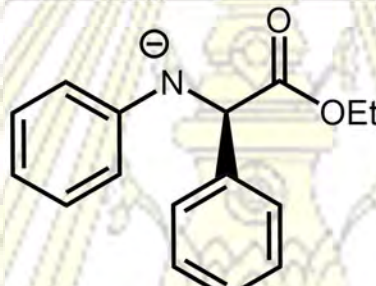
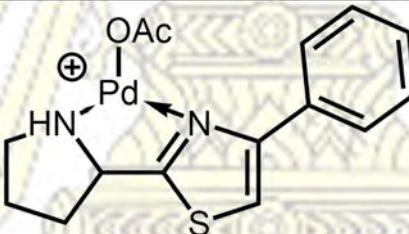
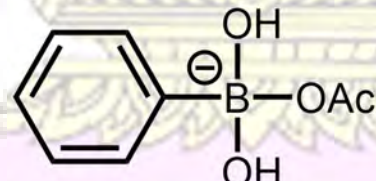
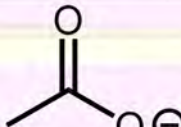
3.1.1 ค่าพลังงานและพารามิเตอร์ที่คำนวณได้ของโมเลกุลที่เป็น Intermediate

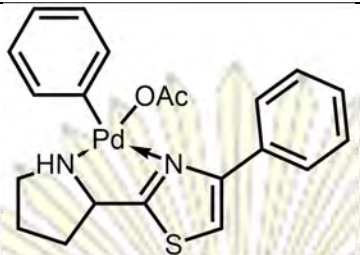
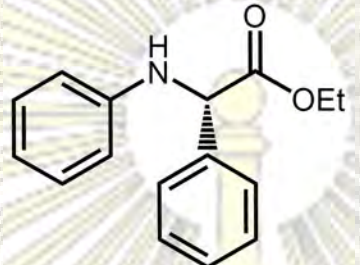
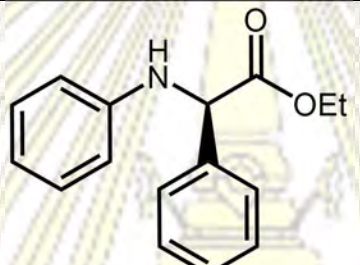
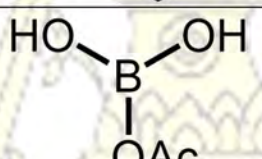
จากการคำนวณโดยใช้โปรแกรม ORCA ของโมเลกุลที่เป็น Intermediate ที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์โดยมีตัวเร่งปฏิกิริยาเป็นสารเชิงซ้อนของโลหะพาลาเดียมกับลิแกนด์อสมมาตร มีค่าพลังงานรวมดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตารางแสดงค่าพลังงานของโมเลกุลที่ปรากฏในกลไกการเกิดปฏิกิริยาแอริเลชัน

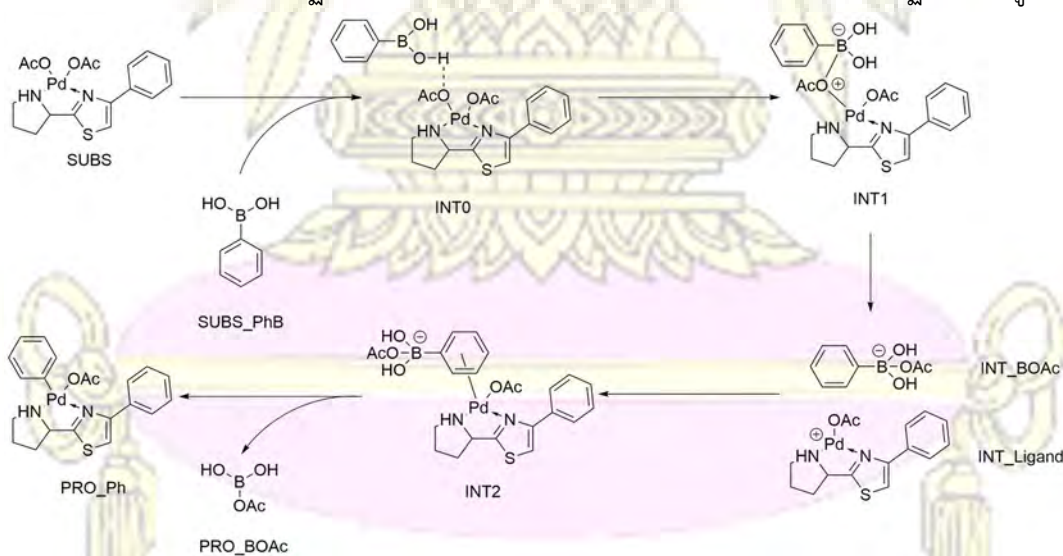
ชื่อที่อ้างอิง	โครงสร้าง	พลังงานรวม (kcal/mol)
SUBS		-757097.679
SUBS_PhB		-256060.142
SUBS_ImEs		-371839.303
SUBS_HOAc		-143681.042
INT0		-1013180.367

INT1		-1013173.699
INT2		-1013141.842
INT3		-987470.225
INT3-2		-987469.751
INT4_Re		-987464.030

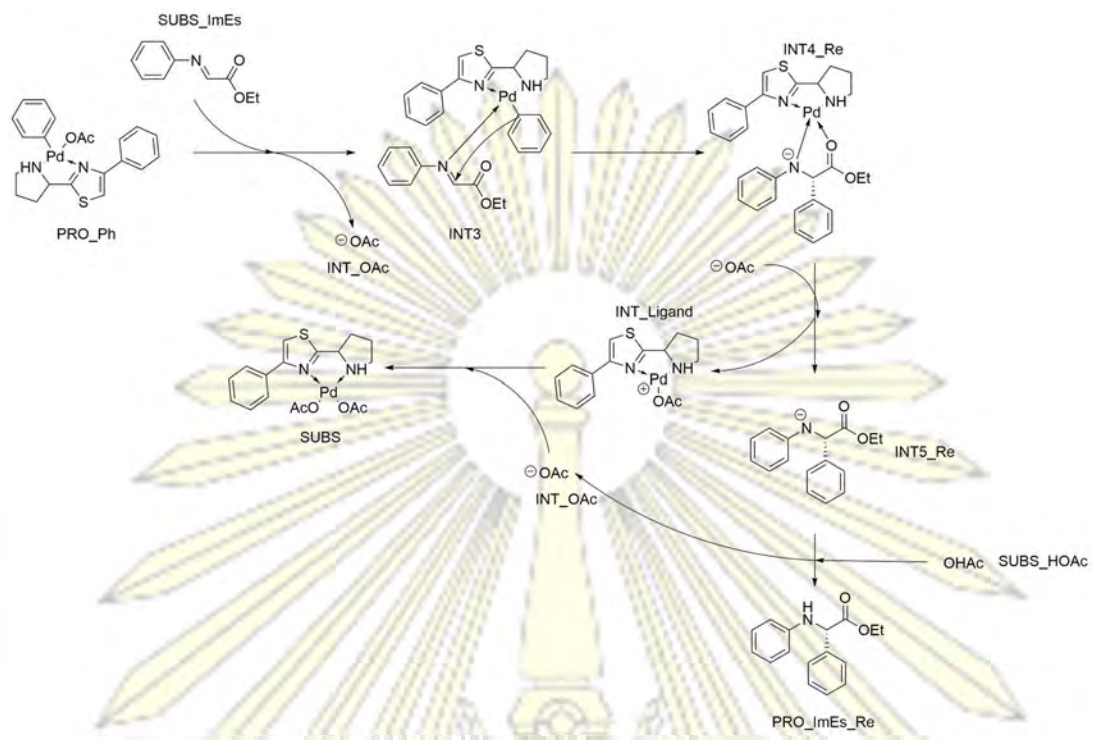
INT4_Si		-987468.994
INT5_Re		-517134.954
INT5_Si		-517134.854
INT_Ligand		-613660.991
INT_BOAc		-399411.805
INT_OAc		-143319.396

PRO_Ph		-759053.280
PRO_ImEs_Re		-517504.284
PRO_ImEs_Si		-517504.727
PRO_BOAc		-254116.753

จากค่าพลังงานรวมของโมเลกุลที่ได้ สามารถนำมาคำนวณค่าพลังงานเปรียบเทียบที่ให้ผลดังรูปที่ ซึ่งแสดงค่าพลังงานเปรียบเทียบของทั้งปฏิกิริยา ที่มีการอ้างอิงถึงชื่อโครงสร้างในกลไกการเกิดปฏิกิริยาดังรูปที่

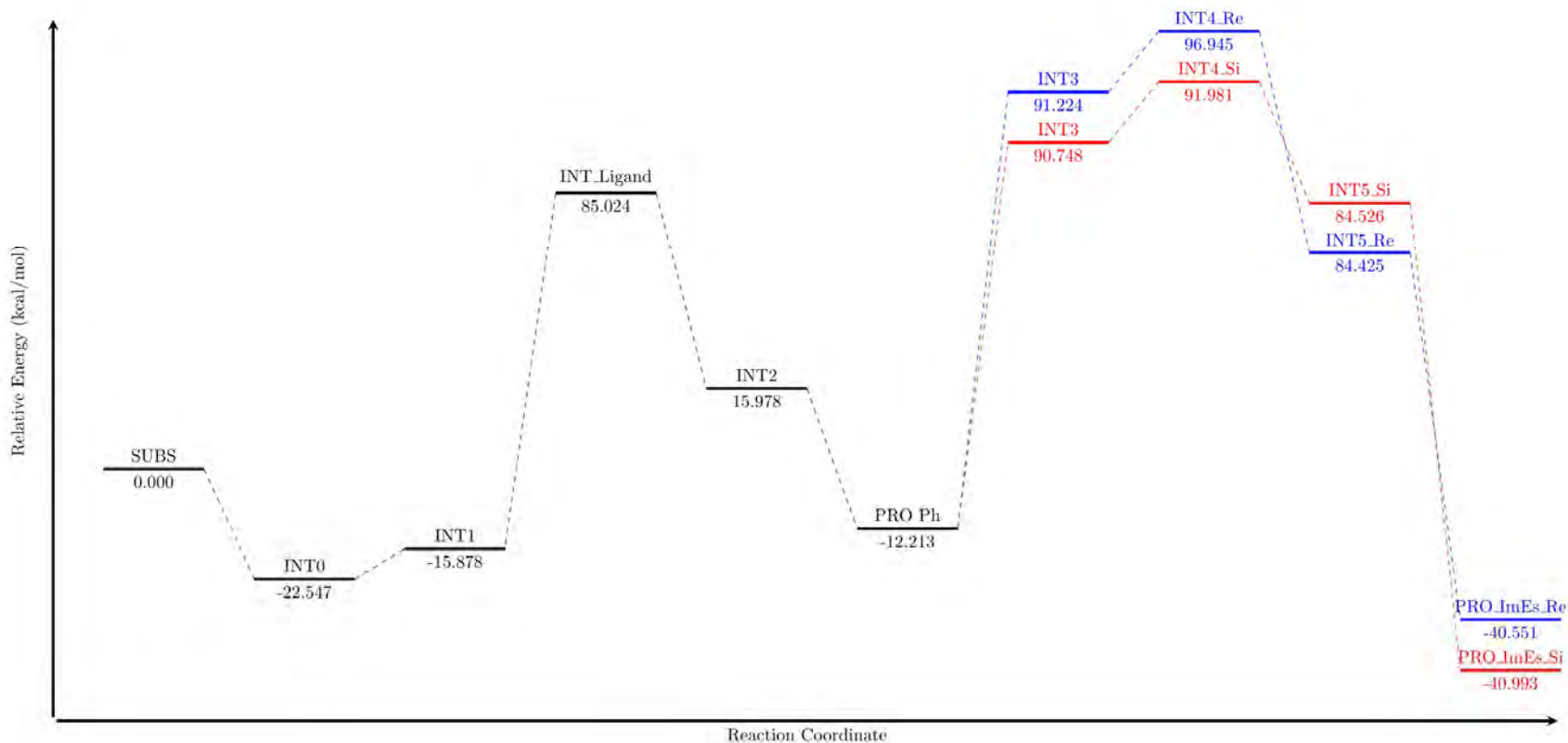


รูปที่ 12 โครงสร้างที่ถูกอ้างอิงในกลไกการเกิดปฏิกิริยาขั้นตอน Transmetalation



รูปที่ 13 โครงสร้างที่ถูกอ้างอิงในกลไกการเกิดปฏิกิริยาขั้นตอน Arylation



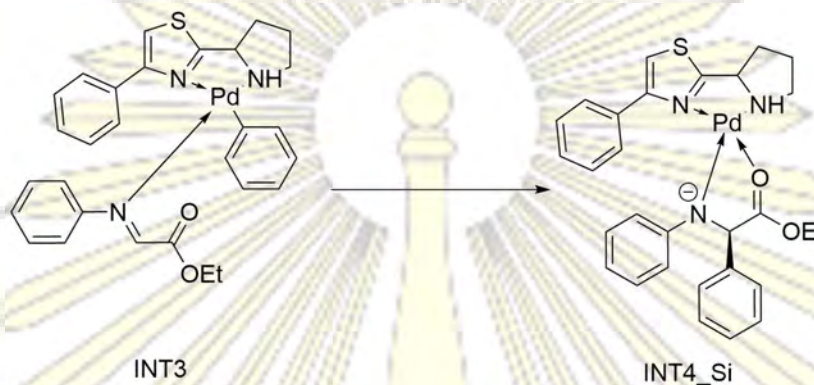


รูปที่ 14 แผนภาพพลังงานของปฏิกิริยาเอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ โดยเส้นทางสีแดง จะให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl-(R)-2-phenyl-(2-phenylamino)acetate ส่วนเส้นทางสีน้ำเงินจะให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl-(S)-2-phenyl-(2-phenylamino)acetate

3.1.2 ผลการคำนวณเพื่อหาสภาวะทรานซิชัน

ในขั้นตอนนี้จะพิจารณาถึงโครงสร้างที่เกิดกลไกในการเติมแบบอสมมาตร ดังรูปที่ 15 และ 16 ซึ่งจะอาศัยโครงสร้างของ INT3 และ INT3-2 มาคำนวณโดยใช้เป็นโครงสร้างของสารตั้งต้น และโครงสร้างของ INT4_Re กับ INT4_Si เป็นโครงสร้างผลิตภัณฑ์ ซึ่งได้แสดงผลไว้ดังข้อมูลด้านล่าง

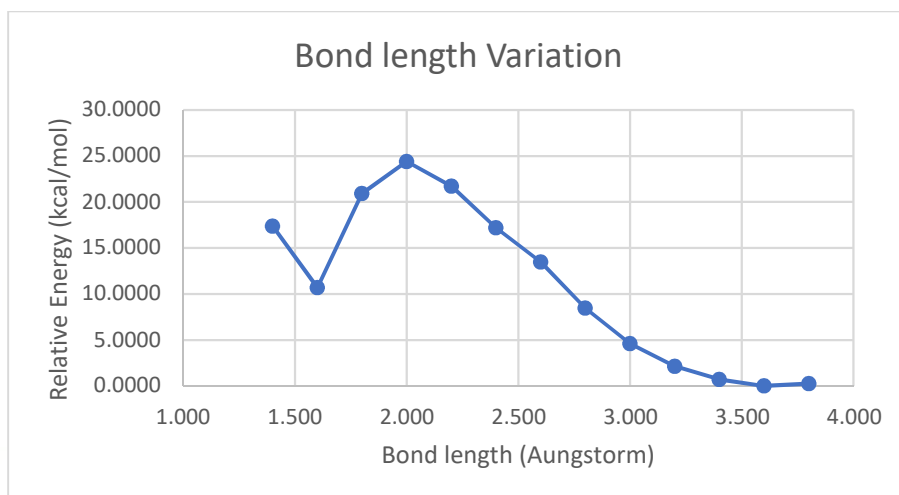
3.1.2.1 สภาวะทรานซิชันของขั้นตอน INT3 ไปยัง INT4_Si



รูปที่ 15 โครงสร้างที่จะนำมาคำนวณหาสภาวะทรานซิชันของโครงสร้าง INT3 กับ INT4_Si

ตารางที่ 3 ตารางแสดงค่าพลังงานจากการแปรค่าความยาวพันธะของโครงสร้าง INT3

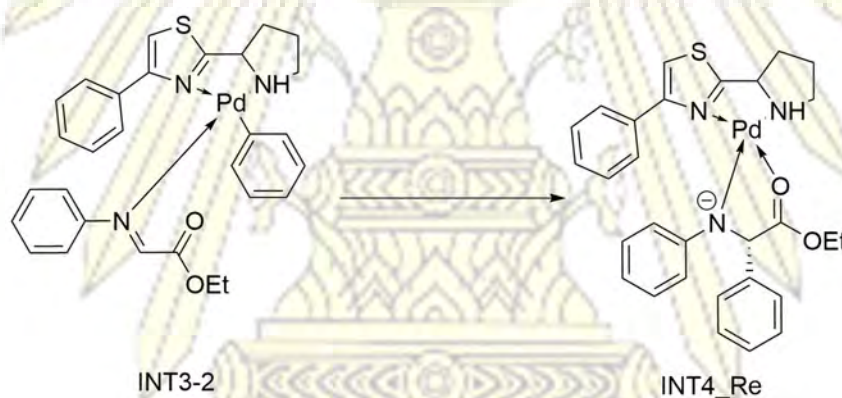
Bond length (Angstrom)	Total Energy (kcal/mol)	Relative Energy (kcal/mol)
3.800	-987470.029	0.269
3.600	-987470.298	0.000
3.400	-987469.577	0.720
3.200	-987468.180	2.117
3.000	-987465.689	4.609
2.800	-987461.837	8.461
2.600	-987456.827	13.470
2.400	-987453.095	17.203
2.200	-987448.564	21.733
2.000	-987445.881	24.416
1.800	-987449.385	20.912
1.600	-987459.606	10.692
1.400	-987452.920	17.378



กราฟที่ 1 กราฟแสดงพลังงานเปรียบเทียบของโครงสร้าง INT3 เมื่อมีการแปรระยะห่างระหว่างอะตอมที่ความยาวต่าง ๆ

จุดที่มีค่าพลังงานสูงที่สุดคือ จุดที่ระยะห่างระหว่างอะตอมเป็น 2.0 อังสตรอม จุดนี้จะใช้ในการคำนวณเพื่อหาสถานะทรานซิชั่นของขั้นตอนที่โครงสร้าง INT3 ไปยัง INT4_Si

3.1.2.2 สภาวะทรานซิชั่นของขั้นตอน INT3-2 ไปยัง INT4_Re

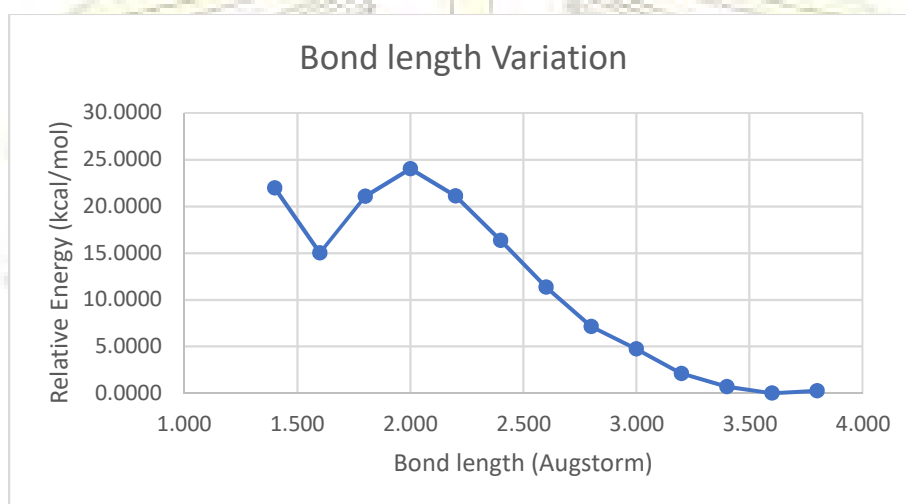


รูปที่ 16 โครงสร้างที่จะนำมาคำนวณหาสถานะทรานซิชั่นของโครงสร้าง INT3-2 กับ INT4_Re

ตารางที่ 4 ตารางแสดงค่าพลังงานจากการแปรค่าความยาวพันธะของโครงสร้าง INT3-2

Bond length (Angstrom)	Total Energy (kcal/mol)	Relative Energy (kcal/mol)
3.800	-987469.703	0.271
3.600	-987469.974	0.000
3.400	-987469.289	0.684
3.200	-987467.855	2.119
3.000	-987465.233	4.741

2.800	-987462.844	7.129
2.600	-987458.622	11.351
2.400	-987453.625	16.349
2.200	-987448.852	21.122
2.000	-987445.952	24.022
1.800	-987448.882	21.091
1.600	-987454.969	15.005
1.400	-987447.987	21.986



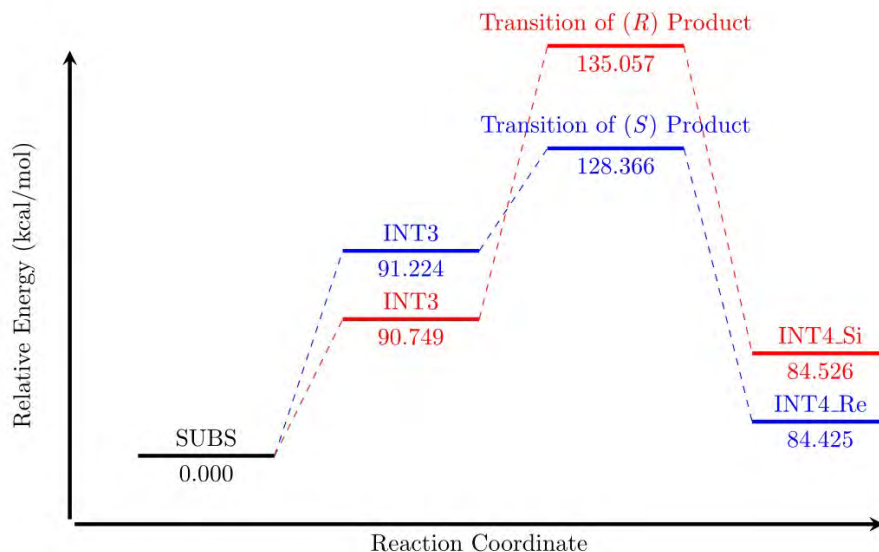
กราฟที่ 2 กราฟแสดงพลังงานเปรียบเทียบของโครงสร้าง INT3-2 เมื่อมีการแปรระยะห่างระหว่างอะตอมที่มีความยาวต่าง ๆ

จุดที่มีค่าพลังงานสูงที่สุดคือ จุดที่ระยะห่างระหว่างอะตอมเป็น 2.0 อังสตรอม จุดนี้จะใช้ในการคำนวณเพื่อหาสถานะทรานซิชันของขั้นตอนที่โครงสร้าง INT3-2 ไปยัง INT4_Re

ผลการคำนวณสถานะทรานซิชันของขั้นตอนในรูปที่ 15 และ 16 เป็นไปดังตาราง 5 และรูปที่ 17

ตารางที่ 5 ตารางแสดงค่าพลังงานของสถานะทรานซิชันในขั้นตอนการเกิดการสังเคราะห์แบบอสมมาตร

Step	Total Energy (Hartree)	Total Energy (kcal/mol)	Relative Energy (kcal/mol)
INT3-2 to INT4_Re (31 cycle optimized)	-1573.577	-987432.609	128.366
INT3 to INT4 Si (36 cycle optimized)	-1573.567	-987425.918	135.057



รูปที่ 17 แผนภาพพลังงานของขั้นตอนที่เกิดการสังเคราะห์แบบอสมมาตร โดยเส้นทางสีแดง จะให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl-(R)-2-phenyl-(2-phenylamino)acetate ส่วนเส้นทางสีน้ำเงินจะให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl-(S)-2-phenyl-(2-phenylamino)acetate

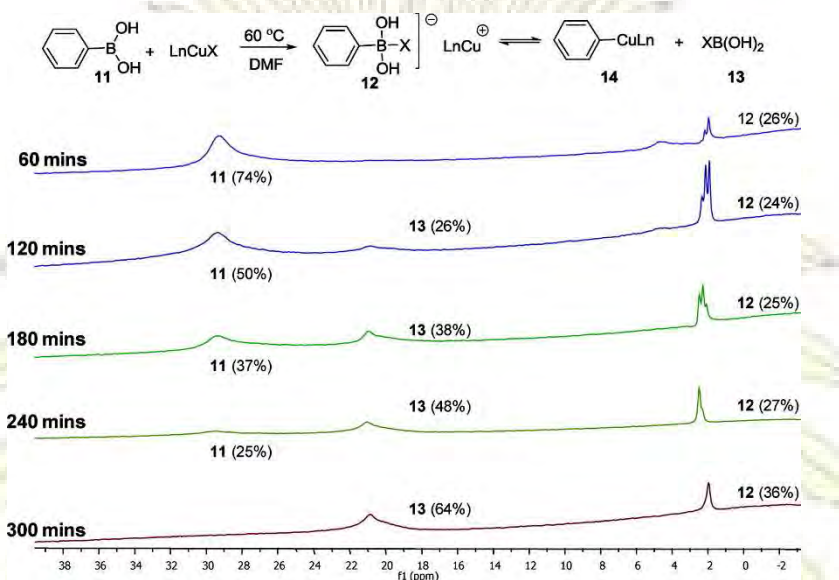
3.2 วิเคราะห์และอภิปรายผลการทดลอง

สำหรับงานวิจัยนี้ จะขอกล่าวถึงประเด็นสำคัญต่าง ๆ ที่พบในงานวิจัย ดังนี้

3.2.1 กลไกของปฏิกิริยาเคมีที่นำมาศึกษาในการคำนวณ

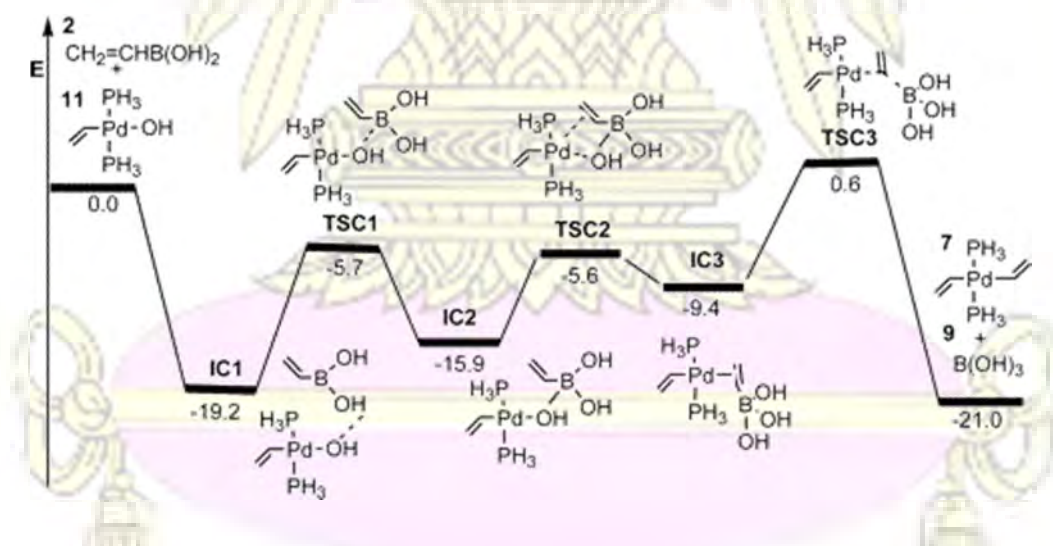
ประเด็นนี้เริ่มจากการที่จะคำนวณพลังงานของปฏิกิริยาใด ๆ สิ่งหนึ่งที่ต้องทราบเพื่อใช้ในการคำนวณพลังงานปฏิกิริยาเคมีคือ กลไกของปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้น เหตุผลคือพลังงานของโครงสร้างของอินเทอร์มีเดียทที่เกิดขึ้นจะส่งผลต่อพลังงานรวมของระบบ และโครงสร้างของอินเทอร์มีเดียทจะส่งผลต่อการพิจารณาสถานะทรานซิชันของขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยาเคมีนั้น ๆ กล่าวคือ หากอินเทอร์มีเดียทที่เกิดขึ้นก่อนเกิดปฏิกิริยาและหลังเกิดปฏิกิริยา มีเส้นทางที่สามารถเกิดได้มากกว่าหนึ่งเส้นทาง จะต้องทำการพิจารณาถึงโครงสร้างทางสามมิติที่เกิดขึ้นจริงว่า เส้นทางใดสามารถเกิดได้และเส้นทางใดไม่สามารถเกิดได้หรือเกิดได้ยากกว่า ส่งผลให้การคำนวณที่สถานะทรานซิชันจะใช้เส้นทางที่เกิดได้ง่ายกว่ามาใช้ในการคำนวณ และหากค่าพลังงานของสถานะทรานซิชันของขั้นตอนนั้น มีค่าที่สูงมาก การเกิดอินเทอร์มีเดียทตัวต่อไปจะเกิดได้ยากและส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยาเคมีโดยรวมทั้งหมด อาจกล่าวได้ว่า ขั้นที่ให้ค่าพลังงานที่สถานะทรานซิชันที่สูงที่สุด จะเป็นขั้นกำหนดอัตราของปฏิกิริยาเคมีนั้น ๆ

สำหรับกลไกการเกิดปฏิกิริยาเคมีของเอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์จากฟีนิลโบโรนิก ซึ่งจะมีปฏิกิริยาย่อย สองปฏิกิริยา คือ ปฏิกิริยา Transmetallation กับปฏิกิริยา Arylation ซึ่งในขั้นตอนการ Transmetallation ได้มีผู้เสนอไว้ดังเอกสารอ้างอิงที่ (7) และ (15) ซึ่งผู้วิจัยได้ดัดแปลงกลไกที่ใช้ในการคำนวณจากเอกสารอ้างอิงดังกล่าว เนื่องจากในงานวิจัยของ R. Frauenlob มีการยืนยันถึงอินเทอร์มีเดียทของโบโรเนต



รูปที่ 19 ¹¹B NMR สเปกตรัม ที่ยืนยันโครงสร้างอินเทอร์มีเดียทที่เป็นโบโรเนตไอออน (15)

ไอออน ด้วยการทดลองพร้อมกับการยืนยันโครงสร้างด้วย ¹¹B NMR ซึ่งปรากฏสัญญาณของอินเทอร์มีเดียทตั้งรูปที่ แสดงว่ามีอินเทอร์มีเดียทที่เป็นโบโรเนตไอออนเกิดขึ้นจริง และในงานวิจัยของ A. A. C. Braga มีการทำ



รูปที่ 18 แผนภาพพลังงานของขั้น Transmetalation ในปฏิกิริยา Suzuki cross coupling reaction (7)

คำนวณในปฏิกิริยา Suzuki Reaction ในส่วนของขั้น Transmetallation ผู้วิจัยจึงได้ทำการดัดแปลงจากรูปที่ 18 ซึ่งเป็นหนึ่งในกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่ได้เสนอขึ้นมา จนได้เป็นกลไกดังรูปที่ 10 ในที่สุด

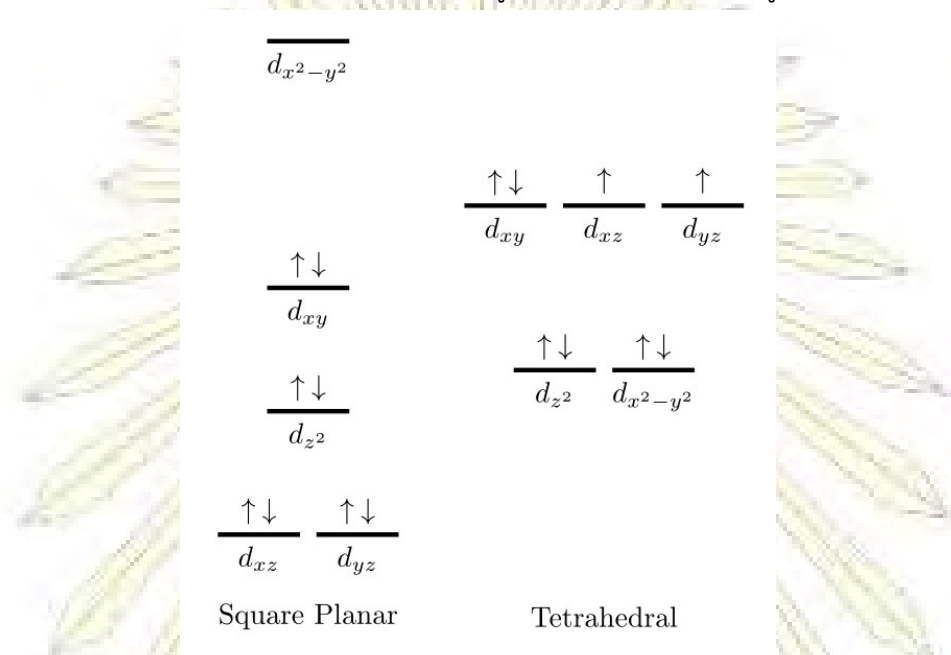
3.2.2 โครงสร้างที่ได้จากการคำนวณหาโครงสร้างที่เสถียรที่สุด

สิ่งที่น่าสนใจสำหรับประเด็นของโครงสร้างที่ผ่านการคำนวณมาแล้วอยู่ที่โครงสร้างของตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นสารเชิงซ้อนของโลหะพาลาเดียม กล่าวคือ โลหะแพลเลเดียมเป็นโลหะทรานซิชันที่อยู่ในหมู่เดียวกันกับโลหะแพลทินัมและโลหะนิกเกิล โดย Pd(II) มีการจัดเรียงโครงสร้างของอิเล็กตรอนเป็น d^8 ส่งผลต่อการสร้างพันธะกับลิแกนด์ โดยที่สามารถสร้างพันธะกับลิแกนด์ใด ๆ ได้ 4 พันธะ ทำให้โครงสร้างที่เป็นไปได้ของตัวเร่งปฏิกิริยาเคมี มีสองชนิด คือ โครงสร้างแบบทรงสี่หน้า (Tetrahedral) และสี่เหลี่ยมแบนราบ (Square Planar) การจัดเรียงตัวของทั้งสองโครงสร้างจะมาจากโครงสร้างอิเล็กตรอนิก (Electronic Structure) โดยพิจารณาจากทฤษฎีสถานะลิแกนด์ (Ligand Field Theory)

โดยหลักการพิจารณาจะอาศัยสมมติฐานที่ว่า โครงสร้างของลิแกนด์ทั้งสี่เหมือนกันหมด และสร้างพันธะกับโลหะที่เป็นอะตอมกลางเฉพาะพันธะซิกมาเท่านั้น ซึ่งการสร้างพันธะซิกมาจะมาจากออร์บิทัลในระดับชั้นพลังงาน d ออร์บิทัลของอะตอมกลางกับ s ออร์บิทัลของลิแกนด์

พิจารณาที่โครงสร้างแบบสี่เหลี่ยมแบนราบ โดยให้อะตอมที่เป็นลิแกนด์อยู่ตามแนวแกน X และ Y ตามลำดับ ซึ่ง $d_{x^2-y^2}$ ออร์บิทัลจะมีระดับชั้นพลังงานสูงที่สุด อันเนื่องมาจากรูปร่างของออร์บิทัลดังกล่าว อยู่บนแนวแกน X และแกน Y ซึ่งตรงกับตำแหน่งของอะตอมที่เป็นลิแกนด์ ส่วนออร์บิทัลที่มีระดับพลังงานรองลงมาคือ d_{xy} เพราะถึงแม้ว่าออร์บิทัลดังกล่าว ไม่ได้อยู่บนแกน แต่อยู่บนระนาบเดียวกันกับอะตอมของลิแกนด์ ในขณะเดียวกัน d_z^2 มีโครงสร้างที่มีกลุ่มหมอกอิเล็กตรอนที่เป็นวงแหวนอยู่บนระนาบ จึงทำให้ระดับพลังงานของออร์บิทัลนี้ต่ำกว่าออร์บิทัลที่กล่าวมา และ ออร์บิทัลที่มีพลังงานต่ำที่สุดคือ d_{xz} และ d_{yz} เนื่องจากออร์บิทัลทั้งสองนี้ไม่ได้อยู่บนระนาบของอะตอมที่เป็นลิแกนด์ ในขณะเดียวกัน พิจารณาที่โครงสร้างที่เป็นทรงสี่หน้า โดยสมมติให้อะตอมของลิแกนด์อยู่บนมุมของลูกบาศก์ในลักษณะที่อยู่ตรงข้ามตามแนวทะแยงมุมของแต่ละด้านในลูกบาศก์ พบว่า ออร์บิทัลแบบ $d_{x^2-y^2}$ และ d_z^2 จะมีพลังงานที่ต่ำกว่าออร์บิทัลที่เหลืออันเนื่องมาจากการที่ออร์บิทัลใด ๆ เมื่ออยู่ภายใต้สนามของลิแกนด์ หากมีออร์บิทัลที่อยู่ในตำแหน่งเดียวกันกับลิแกนด์จะเกิดการซ้อนทับกันระหว่างออร์บิทัลของลิแกนด์กับออร์บิทัลของอะตอมกลาง ทำให้พลังงานที่ได้สูงกว่าออร์บิทัลที่ไม่ได้เกิดการซ้อนทับกัน

นอกจากระดับพลังงานแล้ว การจัดเรียงอิเล็กตรอนของอะตอมกลางจะมีผลต่อพลังงานรวม กล่าวคือ อิเล็กตรอนจะจัดเรียงตัวกันในระดับชั้นพลังงานที่ส่งผลให้พลังงานรวมของระบบมีค่าต่ำที่สุด ซึ่งในระบบที่มีการคำนวณคืออะตอมกลางเป็นโลหะพาลาเดียมที่มีสภาพประจุ +2 จะมีอิเล็กตรอนในระดับชั้น d ออร์บิทัลอยู่ที่ 8 อิเล็กตรอน ทำให้การจัดเรียงตัวของอิเล็กตรอนเป็นไปดังรูปที่ 20 โดยฝั่งซ้ายของรูปเป็นการจัดเรียงอิเล็กตรอน



รูปที่ 20 การจัดเรียงอิเล็กตรอนของ Pd(II) ที่จัดเรียงโครงสร้างสามมิติที่แตกต่างกัน ซ้าย: สี่เหลี่ยมแบนราบ, ขวา: ทรงสี่หน้า

ของโครงสร้างที่เป็นสี่เหลี่ยมแบนราบ ในขณะที่ทางฝั่งขวาจะเป็นการจัดเรียงอิเล็กตรอนที่มีโครงสร้างเป็นทรงสี่หน้า หากพิจารณาที่การจัดเรียงอิเล็กตรอนของทั้งสองโครงสร้าง พบว่า โครงสร้างแบบทรงสี่หน้าจะมีสปินเป็น Triplet ในขณะที่โครงสร้างแบบสี่เหลี่ยมแบนราบมีสปินของระบบเป็น Singlet จากจุดนี้ทำให้การคำนวณจึงต้องมีการระบุสปินของระบบที่ใช้ในการคำนวณอันเนื่องมาจากผลที่ได้จากการคำนวณที่สปินที่แตกต่างกัน จะให้โครงสร้างและพลังงานรวมของระบบที่แตกต่างกัน หากเปรียบเทียบระดับพลังงานที่อิเล็กตรอนได้บรรจุทุกตัวของอะตอม พบว่า ระดับพลังงานของโครงสร้างแบบสี่เหลี่ยมแบนราบ มีค่าพลังงานรวมของระบบที่ต่ำกว่า โครงสร้างแบบทรงสี่หน้า ส่งผลต่อโครงสร้างที่เสถียรของตัวเร่งปฏิกิริยา จะเลือกจัดเรียงตัวเป็นสี่เหลี่ยมแบนราบมากกว่า ทรงสี่หน้า

จากโครงสร้างของตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งเป็นโครงสร้างหลักแล้ว อีกจุดหนึ่งที่สามารถพิจารณาได้อีกคือ โครงสร้างของอินเทอร์มีเดียทที่เกิดขึ้น ซึ่งสามารถอธิบายโครงสร้างของอินเทอร์มีเดียทที่เกิดขึ้นจากการปรับเสถียรได้ดังนี้

ทุกโครงสร้างของอินเทอร์มีเดียทที่อะตอมของพาลาเดียมสูญเสียพันธะอันเนื่องจากการแยกตัวของลิแกนด์ โครงสร้างดังกล่าวจะไม่เสถียรจึงต้องมีการหาอะตอมที่สามารถให้คู่อิเล็กตรอนเพื่อสร้างพันธะโคออร์ดิเนทชดเชยพันธะที่เสียไป และจัดเรียงโครงสร้างเป็นสี่เหลี่ยมแบนราบ ซึ่งโครงสร้างดังกล่าวได้แก่ INT4_Re, INT4_Si, INT_Ligand และอะตอมที่จะทำพฤติกรรมด้านบนคือ อะตอมของออกซิเจนบนหมู่คาร์บอนิล ซึ่งพันธะ

ดังกล่าวพร้อมที่จะเกิดการแตกออก หากมีลิแกนด์ที่สามารถสร้างพันธะแทนที่พันธะจากการโคออร์ดิเนทระหว่างคาร์บอนิลกับพาลาเดียม

นอกจากโครงสร้างของอินเทอร์มีเดียที่อะตอมของพาลาเดียมสูญเสียพันธะได้แล้ว อีกโครงสร้างชุดหนึ่งที่จะกล่าวถึงคือโครงสร้างของ INT3 ซึ่งเป็นโครงสร้างที่จะเกิดการเติมวงอะโรมาติกที่แอลฟาคาร์บอนของอิมิโนเอสเทอร์ หากพิจารณาการเติมดังกล่าว พบว่าสภาวะทรานซิชั่นของเส้นทางดังกล่าวจะเอื้อต่อการเกิดการเติมที่ด้าน Si มากกว่าด้าน Re แต่ทว่า ในรายงานจากกลไกการสังเคราะห์แบบอสมมาตร (7) การเติมจะเกิดด้าน Re มากกว่าและให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น Ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มากกว่า อันเนื่องมาจากการเข้าชนอีกฝั่งไม่สามารถกระทำได้จากกรณีที่ด้านดังกล่าวอยู่ไกลเกินไป และมีความเกะกะจากลิแกนด์ที่เป็นอสมมาตรลิแกนด์ ส่วนเหตุผลที่ว่าโครงสร้างของ INT3 ถึงเลือกเกิดการเติมที่ด้าน Si เนื่องจากทิศทางในการจัดเรียงตัวของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่เอื้อให้เกิดการเติมที่ด้าน Si มากกว่า จากเหตุผลดังกล่าว หากต้องการที่จะสร้างโครงสร้างที่ทำให้เกิดการจัดเรียงตัวเพื่อให้เกิดการเติมที่ด้าน Re จะต้องสร้างโครงสร้างอีกหนึ่งโครงสร้างที่มีทิศทางที่เกิดการเติมแบบ Re ซึ่งก็คือโครงสร้างของ INT3-2

3.2.3 พลังงานของโมเลกุลและภาพรวมของปฏิกิริยา

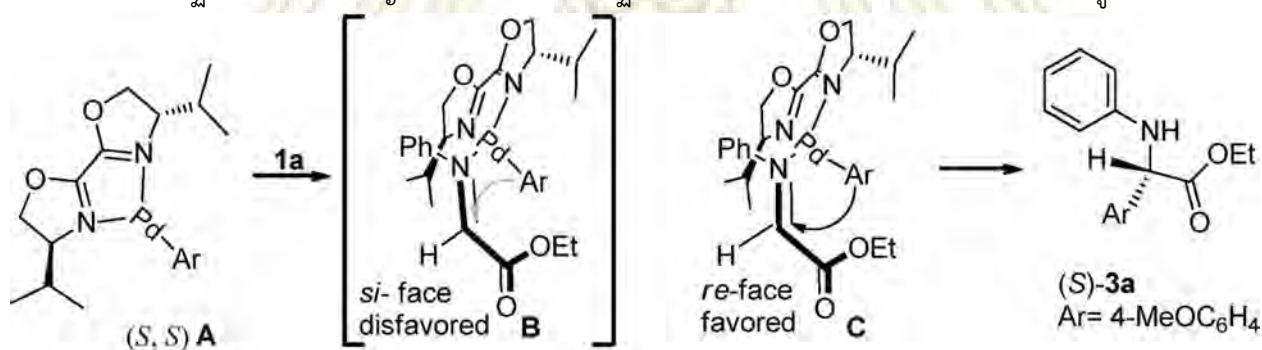
สำหรับประเด็นนี้ จะมีจุดสำคัญอยู่ที่พลังงานเปรียบเทียบ (Relative Energy) ของทั้งปฏิกิริยา ซึ่งสามารถอธิบายเป็นดังกราฟที่ 1 หากพิจารณาถึงพลังงานเปรียบเทียบจากการคำนวณโครงสร้างทั้งหมด พบว่าเส้นทางในการเกิดปฏิกิริยาที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มีค่าพลังงานเปรียบเทียบที่ต่ำกว่าเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate เนื่องจากค่าพลังงานของโครงสร้างของเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate จากการคำนวณ มีค่าที่ต่ำกว่าโครงสร้างของ Ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate ส่งผลให้หากพิจารณาถึงปัจจัยทางอุณหพลศาสตร์แล้ว พลังงานของโครงสร้างสุดท้ายในปฏิกิริยาเคมี พบว่าปฏิกิริยาจะให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น Ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มากกว่า Ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate อันเนื่องมาจากมีค่าพลังงานเปรียบเทียบที่ต่ำกว่า อย่างไรก็ตามค่าพลังงานในขั้นสุดท้ายนี้มีความแตกต่างกันไม่มาก ทำให้การพิจารณาปัจจัยทางอุณหพลศาสตร์ของทั้งปฏิกิริยาจะไม่สามารถบอกถึงความแตกต่างในการเลือกเกิดผลิตภัณฑ์ที่จำเพาะได้ แต่หากพิจารณาเฉพาะขั้นตอนที่เกิดการเติมแบบอสมมาตร พบว่าพลังงานเปรียบเทียบของเส้นทางที่เกิดผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate ต่ำกว่า Ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate ทั้งนี้ปฏิกิริยานี้ยังไม่ได้พิจารณาถึงปัจจัยทางจลนศาสตร์ อันเนื่องมาจากการพิจารณาถึงปัจจัยทางจลนศาสตร์จำเป็นจะต้องทำการคำนวณหาสภาวะทรานซิชั่นของทุกขั้นตอนในการเกิดปฏิกิริยาเคมีและขั้นตอนนี้จะใช้เวลาในการคำนวณที่นานจนไม่สามารถทำการคำนวณเพื่อพิจารณาภาพรวมของปฏิกิริยาได้แล้วเสร็จภายในเวลาที่กำหนด จากจุดนี้จึงส่งผลต่อการคำนวณที่สภาวะทรานซิชั่นที่จะต้องคำนวณในขั้นตอนที่จำเป็น ซึ่งก็คือขั้นตอนที่ทำให้เกิดการสังเคราะห์แบบอสมมาตรของปฏิกิริยาเคมีซึ่งจะพูดในประเด็นต่อไป

นอกจากประเด็นของพลังงานรวมที่เกิดขึ้นแล้ว อีกจุดหนึ่งที่จะกล่าวถึงคือ ปฏิกิริยาแอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ มีผู้ทำการสังเคราะห์ไว้ก่อนหน้านี้แล้ว และหากพิจารณาถึงกลไกการเกิดปฏิกิริยาเคมีที่มีการเสนอไว้ พบว่า ในงานก่อนหน้านี้ มีการใช้ ไนโตรมีเทน (nitromethane; CH_3NO_2) (7) เป็นแหล่งให้โปรตอนของผลิตภัณฑ์ เนื่องจากในขั้นตอนที่วงอะโรมาติกจะเข้าชนในตำแหน่งแอลฟาของอิมิโนเอสเทอร์ อิเล็กตรอนใน

พันธะไพจะต้องย้ายตัวเองไปยังอะตอมของไนโตรเจนเนื่องจากเมื่ออะตอมคาร์บอนได้สร้างพันธะใด ๆ พันธะของคาร์บอนจะมีจำนวนไม่เกิน 4 พันธะอันเนื่องจากคาร์บอนมีระดับชั้นพลังงานหลักแค่ 2 ระดับชั้นเท่านั้นในสภาวะปกติ และเมื่ออิมิโนเอสเทอร์ที่ได้รับวงอะโรมาติกแล้ว ประจุโดยรวมของ อิมิโนเอสเทอร์หลังจากที่เติมหมู่อะโรมาติกจะเป็น -1 จากการที่มีอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวที่ย้ายจากพันธะไพระหว่างอะตอมของไนโตรเจนกับคาร์บอนในหมู่อิมิโนไปยังบนตำแหน่งไนโตรเจน ทำให้ปฏิกิริยาจำเป็นต้องมีสารที่ให้โปรตอน ซึ่งในงานวิจัยนี้ จะใช้กรดอะซิติกเป็นตัวให้โปรตอนแทน เนื่องจากหากใช้ในไตรมีเทนหรือเอทานอลเป็นตัวให้โปรตอน จะมีปัญหาในเรื่องของพลังงานของตัวเร่งปฏิกิริยาเคมีที่จะต้องพิจารณาเพิ่มเติมเมื่อปฏิกิริยาดังกล่าวให้ตัวเร่งปฏิกิริยากลับคืนมาเป็นสารเชิงซ้อนที่มีลิแกนด์ที่มีไอออนลบสองชนิดคือ อะซิเตทแอนไอออนจากการหลุดของตัวเร่งปฏิกิริยาในขั้นตอนที่อิมิโนเอสเทอร์เข้ามาและกลับคืนสู่ตัวเร่งปฏิกิริยา และ ไนโตรมีเทนไอออนหรือเอทอกไซด์จากการที่ถูกดึงโปรตอนและเข้าไปสร้างพันธะโคออร์ดิเนตกับตัวเร่งปฏิกิริยา ทำให้โครงสร้างของตัวเร่งปฏิกิริยาเคมี มีค่าพลังงานที่ต่างไปจากเดิม ส่งผลต่อพลังงานรวมและพลังงานเปรียบเทียบที่เปลี่ยนไปของทั้งปฏิกิริยา รวมถึงโครงสร้างของอินเทอร์มีเดียทที่อาจเกิดโครงสร้างที่ต่างจากเดิม เมื่อหากพิจารณาปฏิกิริยาเคมีนี้อีกครั้งโดยมีตัวเร่งปฏิกิริยาที่เปลี่ยนไปอันเนื่องมาจากการใช้ตัวให้โปรตอนที่สามารถเข้ามาสร้างพันธะกับตัวเร่งปฏิกิริยาได้ เพื่อเป็นการลดปัญหาที่เกิดขึ้น ผู้วิจัยจึงได้ใช้สารที่เป็นตัวให้โปรตอนของปฏิกิริยานี้เป็นกรดอะซิติกซึ่งจะมีไอออนลบที่เหมือนกันกับเกลือของโลหะพลาเตียมก่อนที่จะถูกโคออร์ดิเนตด้วยลิแกนด์แบบอสมมาตร

3.2.4 สภาวะทรานซิชันของขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยาแบบอสมมาตร

ประเด็นนี้เริ่มจาก โครงสร้างที่ได้ของ Intermediate ของขั้นตอนที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาแบบอสมมาตรขึ้น เนื่องจากกลไกปฏิกิริยาเคมีที่สำคัญที่ส่งผลต่อการเกิดปฏิกิริยาเอริเลชันแบบอสมมาตร คือกลไกดังรูปที่ 21 โดยที่



รูปที่ 21 กลไกขั้นตอนการสังเคราะห์แบบอสมมาตร ของปฏิกิริยาเอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่ถูกเสนอในเอกสารอ้างอิงที่ (7)

ขั้นตอนนี้ถูกนำเสนอโดยงานวิจัยของ J. Chen และคณะ (7) ที่ได้ทำการสังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาเอริเลชันของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ หากพิจารณาสภาวะทรานซิชันของขั้นตอนนี้จะช่วยอธิบายการเกิดปฏิกิริยาเคมีเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาเคมีที่เป็นคู่อิแนนท์ไอโอมอร์ที่ได้ว่า จะเกิดอิแนนท์ไอโอมอร์แบบใดมากกว่า โดยพิจารณาถึงค่าพลังงานที่ได้จากการเกิดสภาวะทรานซิชันที่ได้ ซึ่งจากผลการคำนวณพบว่า ผลของการคำนวณสำหรับหาโครงสร้างที่มีค่าพลังงานสูงที่สุดจากการแปรระยะห่างระหว่างอะตอมของทั้งสองเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นคู่อิแนนท์ไอโอมอร์ ให้ค่าพลังงานที่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญมาก โดยที่เส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์แบบ Ethyl

(*R*)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มีค่าที่สูงกว่าเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์แบบ Ethyl (*S*)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate แต่ผลจากการคำนวณหาค่าสภาวะทรานซิชัน ทั้งสองเส้นทางให้ค่าพลังงานเปรียบเทียบที่แตกต่างกันประมาณหนึ่ง (7 kcal/mol) โดยเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์แบบ Ethyl (*R*)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มีค่าที่สูงกว่าเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (*S*)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate แต่สิ่งที่น่าสนใจอยู่ที่ความแตกต่างกันของค่าพลังงานที่ได้จากการคำนวณทั้งสองวิธี ค่าพลังงานที่คำนวณได้จากทั้งสองวิธีถือว่าแตกต่างกันมาก โดยเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น Ethyl (*R*)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate ผลต่างของทั้งสองวิธีอยู่ที่ 20 kcal/mol และเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น Ethyl (*S*)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มีผลต่างของค่าพลังงานที่คำนวณได้ของทั้งสองวิธีอยู่ที่ 13 kcal/mol เหตุผลที่ค่าพลังงานของทั้งสองวิธีที่คำนวณได้แตกต่างกันเนื่องจากการคำนวณหาค่าความยาวพันธะเพื่อใช้สำหรับคำนวณหาสภาวะทรานซิชัน จะให้ค่าพลังงานมาค่าหนึ่งที่มีค่าที่สูงที่สุด ค่าพลังงานดังกล่าวมีความเป็นไปได้ที่จะเป็นค่าพลังงานของสภาวะทรานซิชันของปฏิกิริยาขั้นตอนนั้น ๆ จึงต้องมีการคำนวณหาค่าสภาวะทรานซิชันอีกที อย่างไรก็ตาม การคำนวณในลักษณะนี้เป็นการคาดเดาสภาวะทรานซิชันเท่านั้น ทำให้ค่าที่ได้จากการคำนวณในขั้นตอนนี้ คลาดเคลื่อนไปจากค่าพลังงานที่เป็นสภาวะทรานซิชันที่แท้จริงได้ โดยในการคำนวณที่มีการแปรระยะห่างระหว่างอะตอม จะเป็นการคำนวณในลักษณะที่ว่า จะทำการคำนวณที่ตรึงระยะห่างของอะตอมที่เลือกไว้ที่ค่า ๆ หนึ่ง แล้วทำการคำนวณโดยใช้โครงสร้างดังกล่าว เพื่อหาโครงสร้างที่มีค่าพลังงานที่ต่ำที่สุดของโครงสร้างนั้น ๆ เมื่อคำนวณจนได้ค่าพลังงานที่ต่ำที่สุดของโครงสร้างที่มีการแปรค่าระยะห่างระหว่างโมเลกุล จะทำการบันทึกค่าพลังงานนั้น ๆ ที่ระยะที่คำนวณ จากนั้นจะทำแปรค่าระยะดังกล่าวที่อีกระยะหนึ่งและคำนวณในลักษณะเดียวกัน แต่ในการคำนวณเพื่อหาสภาวะทรานซิชัน จะใช้วิธีในการคำนวณเพื่อหาจุดที่มีค่าพลังงานที่สูงที่สุด จุดที่มีค่าพลังงานที่สูงที่สุดคือสภาวะทรานซิชันของปฏิกิริยาเคมี

จุดที่น่าสนใจอยู่ที่โครงสร้างของอินเทอร์มีเดียทที่ได้จากการคำนวณ จากรูปในภาคผนวก ซึ่งการเกิดปฏิกิริยาของขั้นตอนนี้คือการย้ายวงอะโรมาติกไปยังตำแหน่งแอลฟาคาร์บอนของแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์ที่สร้างพันธะกับตัวเร่งปฏิกิริยาแบบอสมมาตร โครงสร้างดังกล่าว เอื้อต่อการเกิดปฏิกิริยาที่ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นอิมิโนเออร์แบบ มากกว่าอีกแบบ อันเนื่องจากการเกิดการเข้าชนอีกหนึ่งเส้นทางจะต้องชนในลักษณะที่ แต่ไม่สามารถเกิดการชนในลักษณะดังกล่าวได้อันเนื่องมาจากความเกะกะของลิแกนด์ที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบอสมมาตรที่กำลังสร้างพันธะโคออร์ดิเนทกับพลาเตียม และหากจะต้องทำการคำนวณในขั้นตอนนี้ โปรแกรมที่ใช้คำนวณอยู่ไม่สามารถทำการคำนวณในการเกิดปฏิกิริยาตามเส้นทางที่ได้อธิบายไว้แล้ว จึงต้องใช้โปรแกรมอื่นในการคำนวณแทน หรือ ต้องสร้างโครงสร้างอีกหนึ่งโครงสร้างที่มีลักษณะคล้ายกันกับโครงสร้างของ เพื่อใช้ในการคำนวณสภาวะทรานซิชันของการเกิดปฏิกิริยาในขั้นตอนนี้แทน และต้องทำการคำนวณหาสภาวะทรานซิชันของปฏิกิริยาในการเข้ามาแทนที่ของสารตั้งต้นที่เป็นแอลฟาอิมิโนเอสเทอร์กับลิแกนด์ที่หลุดออกซึ่งเป็นอะซิเตทแอนไอออน ในทิศทางที่ทำให้เกิดอินเทอร์มีเดียทตามโครงสร้างที่ได้สร้างและคำนวณไว้แล้ว แต่เนื่องจากเวลาไม่เพียงพอต่อการคำนวณในขั้นตอนนี้จึงไม่สามารถอธิบายเพิ่มเติมสำหรับการคำนวณหาค่าพลังงานที่สภาวะทรานซิชันโดยสมบูรณ์ ผู้วิจัยจึงได้นำค่าพลังงานจากการคำนวณที่สภาวะทรานซิชันของการคำนวณรอบล่าสุดมาใช้ในการอธิบายพลังงานในส่วนนี้

บทที่ 4

สรุปผลการทดลอง

4.1 สรุปผลการคำนวณ

จากผลการคำนวณทั้งหมดในงานวิจัยชิ้นนี้สามารถสรุปเป็นประเด็นสำคัญ ๆ ดังนี้

1. พลังงานเปรียบเทียบของทั้งปฏิกิริยาที่ให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นอีแนนทิโอเมอร์ Ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มีค่าน้อยกว่า Ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate ไม่มากนัก ส่งผลให้หากพิจารณาปัจจัยทางอุณหพลศาสตร์ของทั้งปฏิกิริยา ไม่สามารถบอกได้ชัดเจนว่าปฏิกิริยาจะให้ผลิตภัณฑ์แบบใดโดยมีค่า

2. พลังงานเปรียบเทียบของปฏิกิริยาในขั้นตอนการเติมแบบอสมมาตร เส้นทางที่เกิดผลิตภัณฑ์ Ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มีค่ามากกว่า เส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์ Ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate ส่งผลให้ขั้นตอนนี้จะให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น Ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate มากกว่าเมื่อพิจารณาปัจจัยทางอุณหพลศาสตร์ โดยมีค่า

3. พลังงานเปรียบเทียบของสถานะทรานซิชันของปฏิกิริยาในขั้นตอนการเติมแบบอสมมาตร ของเส้นทางที่เกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็นอีแนนทิโอเมอร์ Ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate น้อยกว่า Ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate ส่งผลให้หากพิจารณาปัจจัยทางจลนศาสตร์ ปฏิกิริยาจะให้ผลิตภัณฑ์ Ethyl (S)-2-Phenyl-2-(Phenylamino)Acetate มากกว่า โดยมีค่า

4. ที่อุณหภูมิ 298 K ปฏิกิริยาจะให้ค่า G ของปฏิกิริยาที่ -23.501 kcal/mol, ของขั้นการเติมอสมมาตรที่ 7.742 kcal/mol และค่า k เป็น $0.985A$ kJ/mol โดยที่ A เป็นค่าคงที่ของอาเรเนียสสำหรับเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (S)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate และปฏิกิริยาจะให้ค่า G ของปฏิกิริยาที่ -24.682 kcal/mol, ของขั้นการเติมอสมมาตรที่ 2.067 kcal/mol และค่า k เป็น $0.982A$ kJ/mol โดยที่ A เป็นค่าคงที่ของอาเรเนียสสำหรับเส้นทางที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (R)-2-phenyl-2-(phenylamino)acetate

4.2 ข้อเสนอแนะในงานวิจัยชิ้นนี้

จากการที่ได้ทำงานวิจัยชิ้นนี้ พบว่ามีข้อเสนอแนะที่สามารถนำไปปรับปรุง หรือพัฒนาต่อยอดได้ดังนี้

1. โปรแกรมที่ใช้ในการคำนวณ ควรจะทดลองคำนวณค่าและโครงสร้างต่าง ๆ ด้วยโปรแกรมอื่น ๆ เพื่อเปรียบเทียบค่าที่ได้จากโปรแกรมแต่ละชนิดว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่

2. ควรจะทำการคำนวณโครงสร้างของตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีผู้ทำการทดลองยืนยันผลไว้แล้ว เพื่อเปรียบเทียบค่าที่ได้จากงานวิจัยชิ้นนี้กับงานวิจัยที่มีการรายงานผลการสังเคราะห์ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่

3. การคำนวณที่สถานะทรานซิชัน ควรจะทำการคำนวณต่อจนครบทุกขั้นตอนของปฏิกิริยาเคมี เพื่อให้ได้แผนภาพพลังงานที่สมบูรณ์ และสามารถระบุได้ว่า ขั้นตอนใด เป็นขั้นกำหนดอัตราในปฏิกิริยานี้

เอกสารอ้างอิง

1. Willman, A.; Dumoulin, J. G. Thalidomide (" Distaval ") and Foetal Abnormalities, *Br. Med. J.* **1962**, *1*, 477.
2. Leffingwell, J. C. Chirality & Bioactivity I.: Pharmacology, Leffingwell Reports. Vol. 3 (1), **2003**, 10.
3. McNaught, A. D.; Wilkison, A. IUPAC. Compendium of Chemical Technology, 2nd ed. (the "Gold Book"), Blackwell Scientific Publications. Oxford, **1997**.
4. Hinds, M. G.; Welsh, J. H.; Brennand, D. M.; Fisher, J.; Glennie, M. J.; Richards, N. G. J.; Turner, D. L.; and Robinson, J. A. Synthesis, Conformational Properties, and Antibody Recognition of Peptides Containing β -Turn Mimetics Based on α -Alkylproline Derivatives. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1777-1789.
5. Koh, M. J.; Nguyen, T. T.; Lam, J. K.; Torker, S.; Hyvl, J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Molybdenum Chloride Catalysts for Z-Selective Olefin Metathesis Reactions. *Nature.* **2017**, *542*, 80-86.
6. Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. Computational Characterization of the Role of the Base in the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298-9307.
7. Chen, J.; Lu, X.; Lou, W.; Ye, Y.; Jiang, H.; Zeng, W. Palladium(II)-Catalyzed Enantioselective Arylation of α -Imino Esters, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8541 – 8548.
8. Yotapan, N.; Paptchikhine, A.; Bera, M.; Avula, S. K.; Vilaivan, T.; Andersson, P. G. Simple Proline-Derived Phosphine-Thiazole Iridium Complexes for Asymmetric Hydrogenation of Trisubstituted Olefins, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 674 – 680.
9. Petasis, N., A.; Akritopoulou, I. The Boronic Acid Mannich Reaction: A new Method for the Synthesis of Geometrically Pure Allylamines, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583 – 586.
10. Petasis, N. Multicomponent Reactions with Organoboron Compounds, *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH, **2005**, 204.
11. เอกสารประกอบการเรียนวิชา Molecular Modeling I.
12. Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogenous Electron Gas, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, 864 – 871.
13. Chachiyo, T. Communication: Simple and Accurate Uniform Electron Gas Correlation Energy for the Full Range of Densities, *J. Chem. Phys.* **2016**, *145*, 021101.
14. Frauenlob, R.; Garcia, C.; Bradshaw, G. A.; Burke, H. M.; Bergin, E. A Copper-Catalyzed Petasis Reaction for the Synthesis of Tertiary Amines and Amino Esters, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4445-4449.
15. Neese, F. The ORCA program system, Wiley Interdiscip. Rev.: *Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73-78

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก. ตารางแสดงค่าที่ได้จากการคำนวณต่าง ๆ ในงานวิจัยนี้

ตารางที่ 6 ตารางแสดงค่าพลังงานรวมและพลังงานเปรียบเทียบของโครงสร้างในปฏิกิริยาเอริเลชันที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (S)-2-Phenyl-2-(Phenylamino)Acetate

Step	Re Routh			
	Name	Energy (kcal/mol)	Total Energy (kcal/mol)	Relative Energy (kcal/mol)
Substrate	SUBS	-757097.679	-1528678.166	0.000
	SUBS_PhB	-256060.142		
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 0	INT0	-1013180.367	-1528700.712	-22.547
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 1	INT1	-1013173.699	-1528694.044	-15.878
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate Ligand	INT_Ligand	-613660.991	-1528593.142	85.0241
	INT_BOAc	-399411.806		
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 2	INT2	-1013141.842	-1528662.187	15.978
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Product 1	PRO_Ph	-759053.280	-1528690.378	-12.213
	PRO_BOAc	-254116.753		
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 3	INT3-2	-987469.751	-1528586.942	91.223
	INT_OAc	-143319.396		
	PRO_BOAc	-254116.753		

	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 4	INT4_Re	-987464.030	-1528581.221	96.945
	INT_OAc	-143319.396		
	PRO_BOAc	-254116.753		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 5	INT5_Re	-517134.954	-1528593.741	84.425
	INT_Ligand	-613660.991		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
	PRO_BOAc	-254116.753		
Intermediate Ligand 2	PRO_ImEs_Re	-517504.284	-1528601.424	76.741
	INT_Ligand	-613660.991		
	INT_OAc	-143319.396		
	PRO_BOAc	-254116.753		
Product 2	PRO_ImEs_Re	-517504.284	-1528718.716	-40.551
	SUBS	-757097.679		
	PRO_BOAc	-254116.753		

ตารางที่ 7 ตารางแสดงค่าพลังงานรวมและพลังงานเปรียบเทียบของโครงสร้างในปฏิกิริยาแอริเลชันที่ให้ผลิตภัณฑ์เป็น Ethyl (*R*)-2-Phenyl-2-(Phenylamino)Acetate

Step	Si Routh			
	Name	Energy (kcal/mol)	Total Energy (kcal/mol)	Relative Energy (kcal/mol)
Substrate	SUBS	-757097.679	-1528678.166	0.000
	SUBS_PhB	-256060.142		
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 0	INT0	-1013180.367	-1528700.712	-22.547
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 1	INT1	-1013173.699	-1528694.044	-15.878
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate Ligand	INT_Ligand	-613660.991	-1528593.141	85.024
	INT_BOAc	-399411.805		

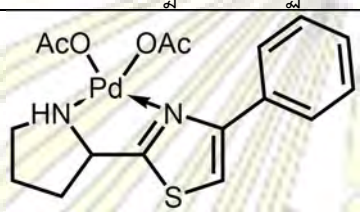
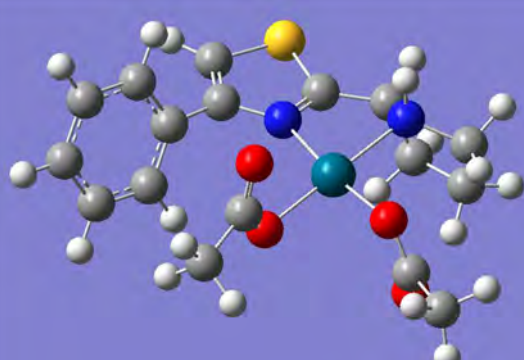
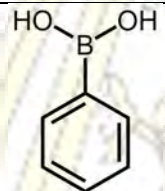
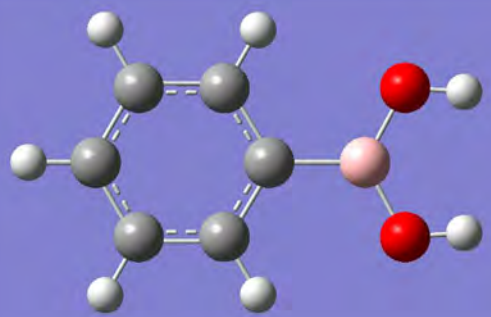
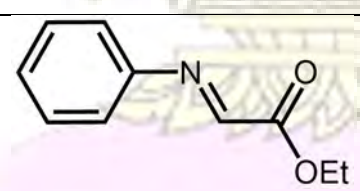

	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 2	INT2	-1013141.842	-1528662.187	15.978
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Product 1	PRO_Ph	-759053.280	-	-12.213
	PRO_BOAc	-254116.753	1528690.37823505	
	SUBS_ImEs	-371839.303		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 3	INT3	-987470.225	-1528587.417	90.749
	INT_OAc	-143319.396		
	PRO_BOAc	-254116.753		
	SUBS_HOAc	-143681.040		
Intermediate 4	INT4_Si	-987468.994	-1528586.185	91.981
	INT_OAc	-143319.396		
	PRO_BOAc	-254116.753		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
Intermediate 5	INT5_Si	-517134.854	-1528593.640	84.526
	INT_Ligand	-613660.991		
	SUBS_HOAc	-143681.042		
	PRO_BOAc	-254116.753		
Intermediate Ligand 2	PRO_ImEs_Si	-517504.727	-1528601.867	76.298
	INT_Ligand	-613660.991		
	INT_OAc	-143319.396		
	PRO_BOAc	-254116.753		
Product 2	PRO_ImEs_Si	-517504.727	-1528719.159	-40.993
	SUBS	-757097.679		
	PRO_BOAc	-254116.753		

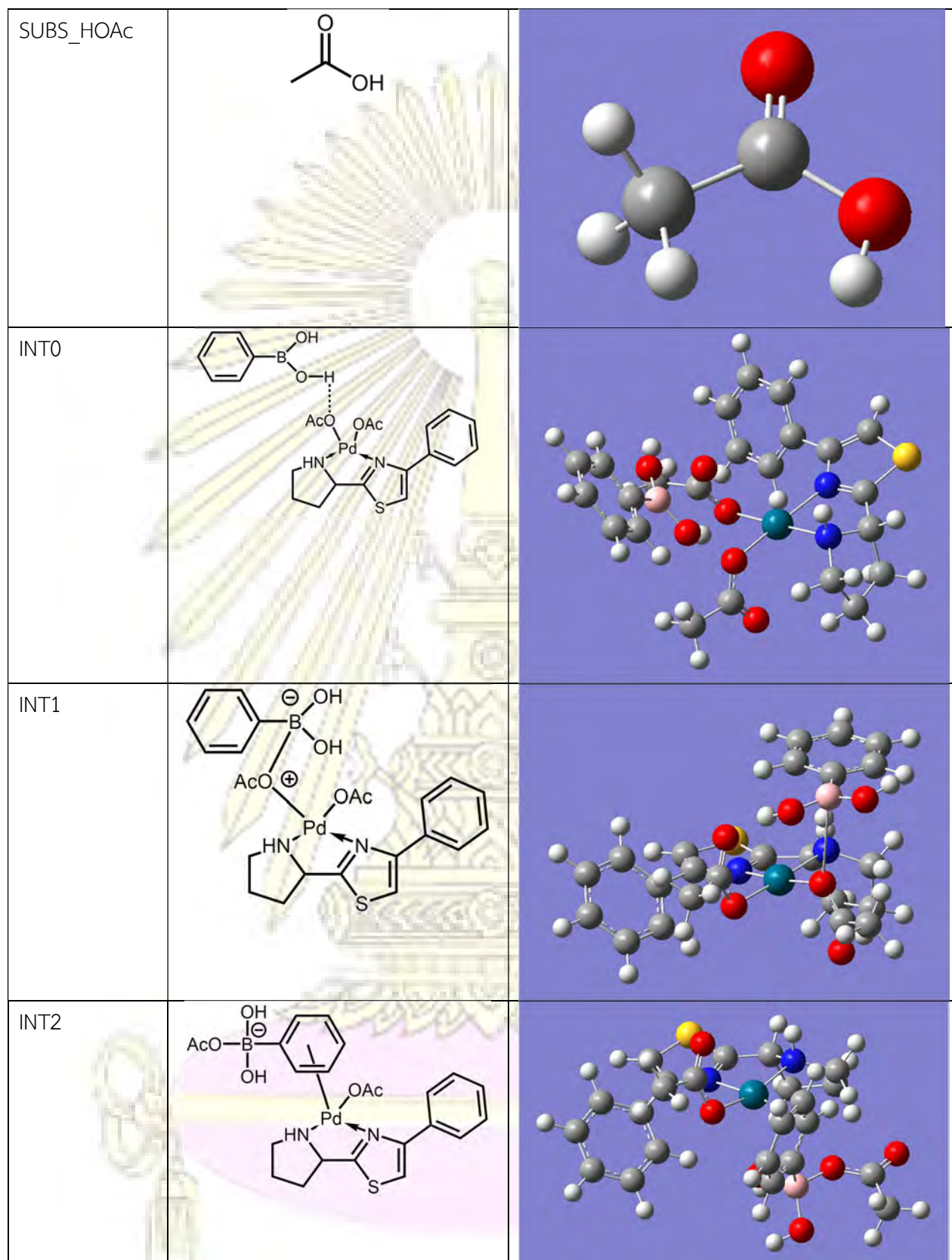
ตารางที่ 8 ตารางแสดงค่าตัวแปรทางอุณหพลศาสตร์ของโครงสร้างที่ปรากฏในปฏิกิริยาแอริไลชั่น

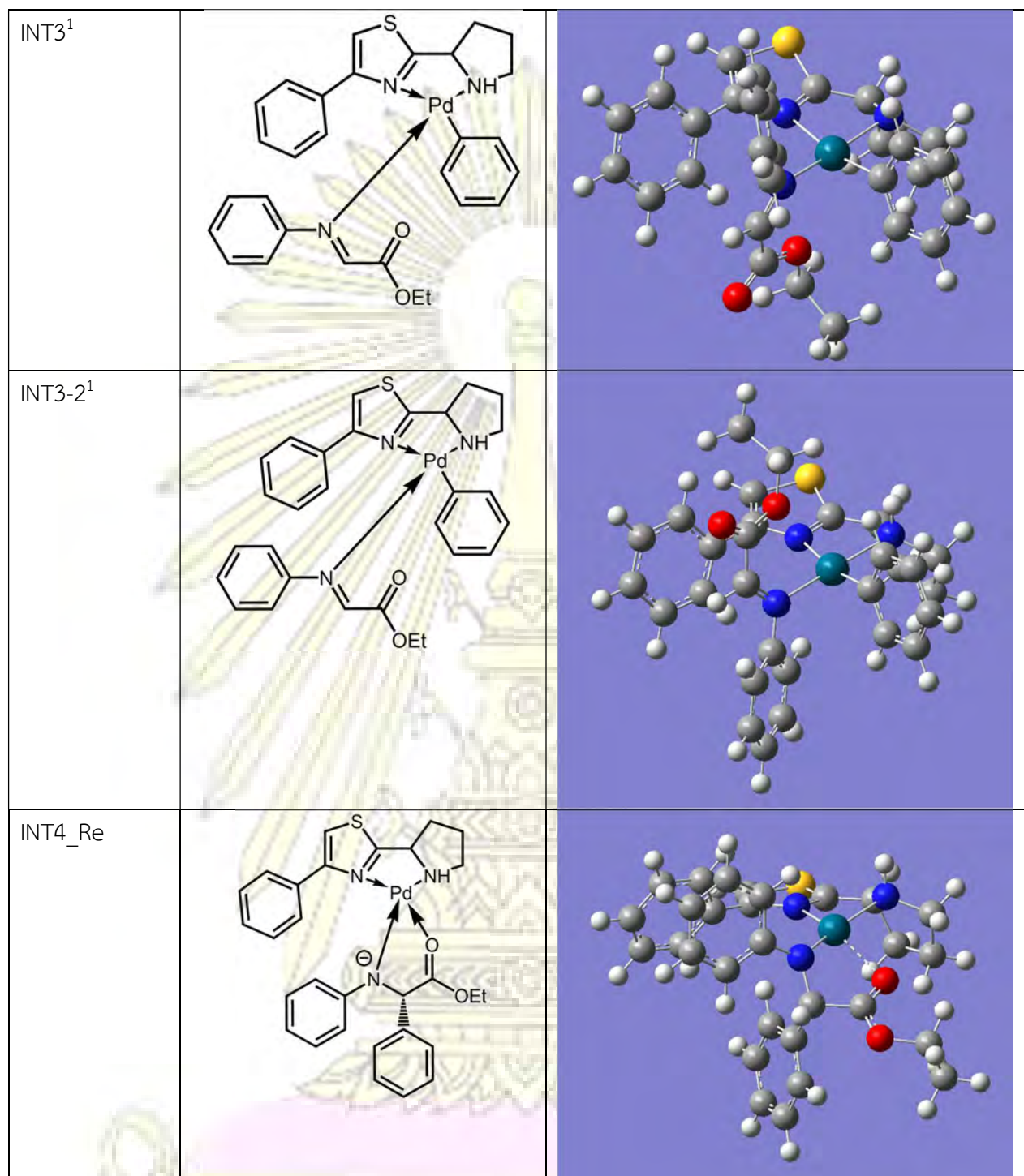
Name	Total Energy (kcal/mol)	Total Thermal Energy (kcal/mol)	Total Enthalpy (kcal/mol)	Total Entropy (kcal/mol)	Gibbs free Enthalpy (kcal/mol)
INT_BOAc	-399411.806	-399294.436	-399293.844	33.014	-399326.858
INT_Ligand	-613660.991	-613460.7943	-613460.202	42.452	-613502.654
INT_Oac	-143319.396	-143286.840	-143286.247	19.956	-143306.204
INT0	-1013180.367	-1012861.480	-1012860.888	59.712	-1012920.600
INT1	-1013173.699	-1012855.087	-1012854.495	59.868	-1012914.363
INT2	-1013141.842	-1012823.739	-1012823.146	59.988	-1012883.135
INT3	-987470.226	-987117.658	-987117.066	57.037	-987174.103
INT3-2	-987469.751	-987116.529	-987115.937	57.993	-987173.930
INT4_Re	-987464.030	-987110.213	-987109.620	56.568	-987166.188
INT4_Si	-987468.994	-987114.794	-987114.202	57.834	-987172.036
INT5_Re	-517134.954	-516949.054	-516948.461	37.278	-516985.739
INT5_Si	-517134.854	-516948.818	-516948.226	37.245	-516985.471
PRO_BOAc	-254116.753	-254058.616	-254058.024	23.966	-254081.989
PRO_ImEs_Re	-517504.284	-517309.233	-517308.640	36.039	-517344.679
PRO_ImEs_Si	-517504.727	-517309.073	-517308.481	37.380	-517345.861
PRO_Ph	-759053.280	-758795.089	-758794.496	48.651	-758843.147
SUBS	-757097.679	-756864.901	-756864.309	45.683	-756909.992
SUBS_HOAc	-143681.042	-143640.437	-143639.845	18.742	-143658.587
SUBS_ImEs	-371839.303	-371711.773	-371711.181	31.167	-371742.348
SUBS_PhB	-256060.142	-255977.160	-255976.567	25.666	-256002.234

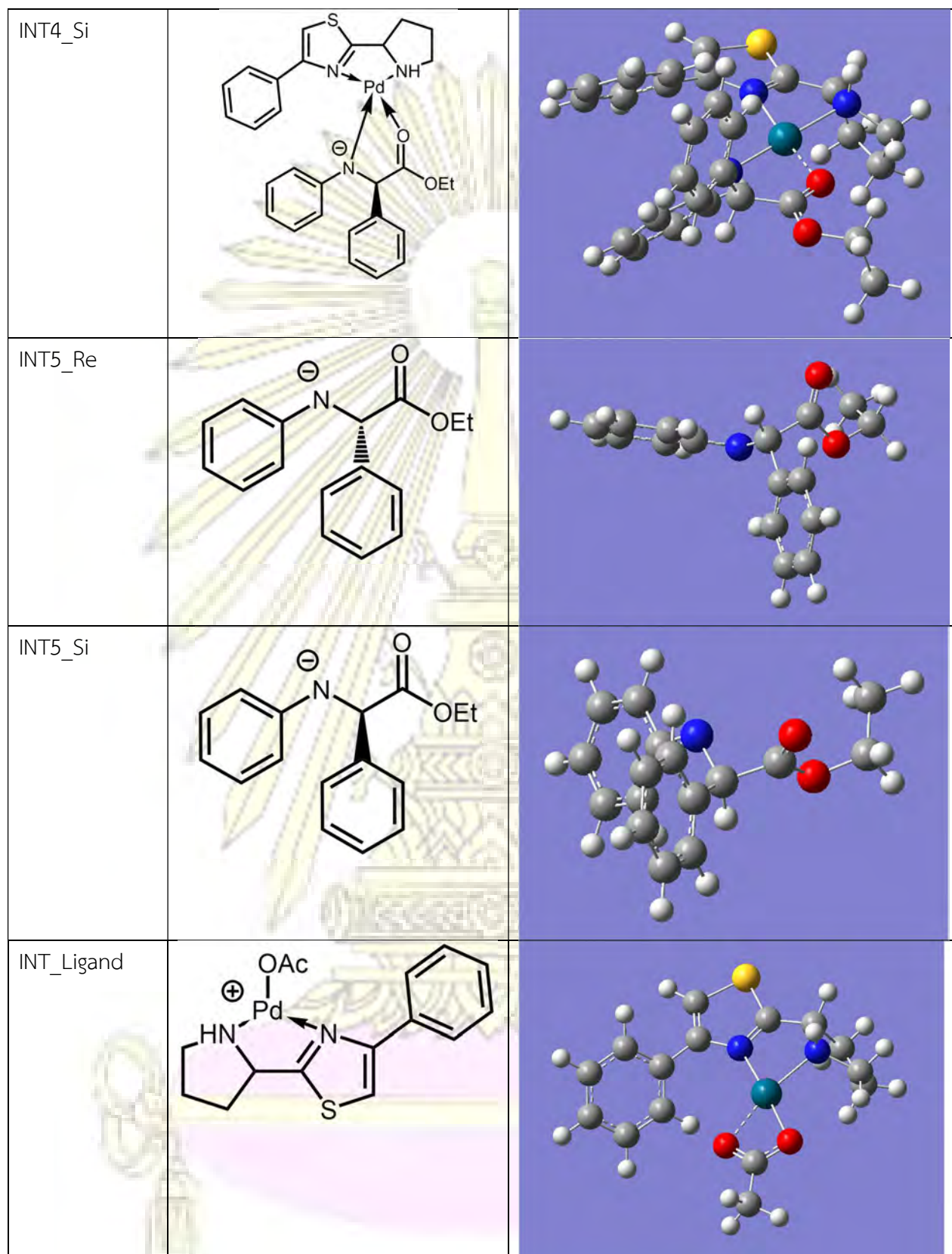
ภาคผนวก ข. รูปของโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณเมื่อทำการปรับเสถียรแล้ว

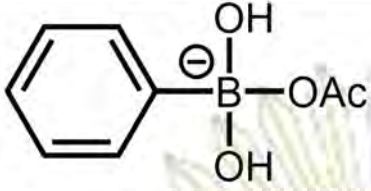
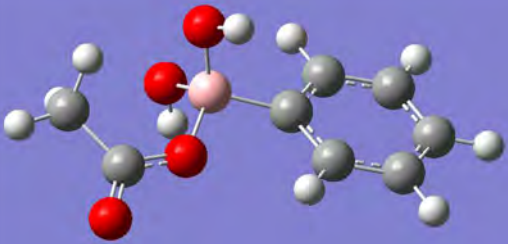
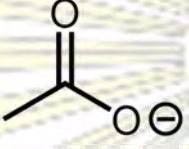
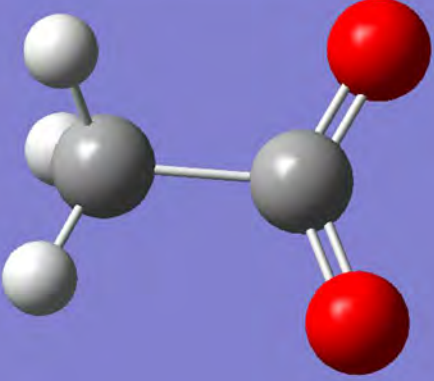
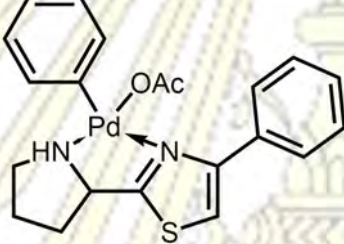
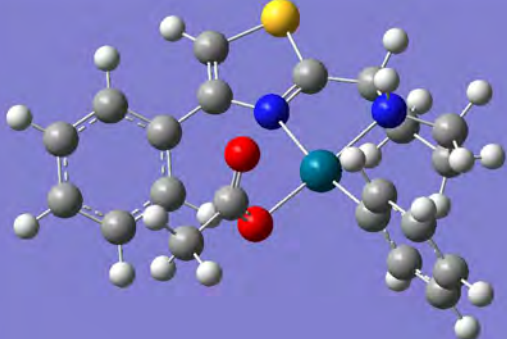
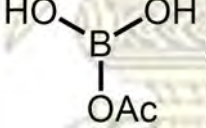
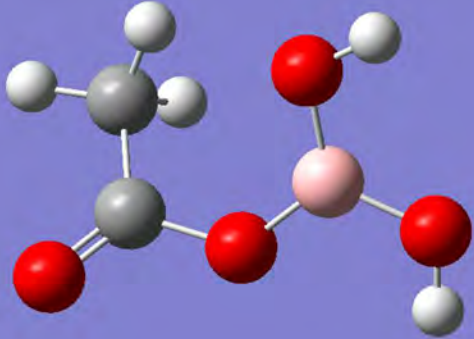
- อะตอมสีขาวย แทนด้วย อะตอมของไฮโดรเจน
- อะตอมสีเทา แทนด้วย อะตอมของคาร์บอน
- อะตอมสีเหลือง แทนด้วย อะตอมของซัลเฟอร์ (กำมะถัน)
- อะตอมสีน้ำเงิน แทนด้วย อะตอมของไนโตรเจน
- อะตอมสีชมพู แทนด้วย อะตอมของโบรอน
- อะตอมสีเขียว แทนด้วย อะตอมของฟอสฟอรัส

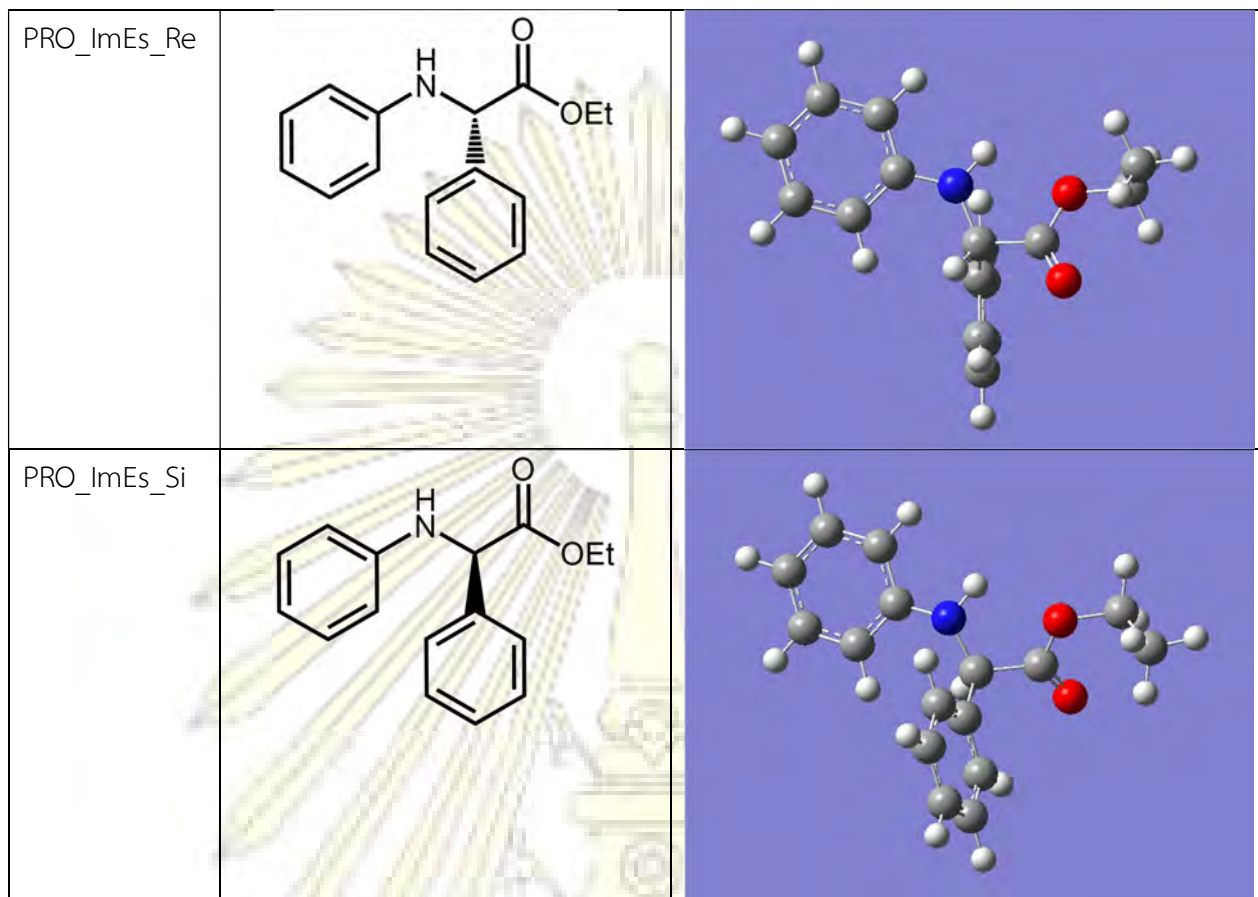
ชื่อที่อ้างอิง	โครงสร้างที่ปรากฏในกลไกปฏิกิริยา	โครงสร้างที่ได้จากการคำนวณ
SUBS		
SUBS_PhB		
SUBS_ImEs		





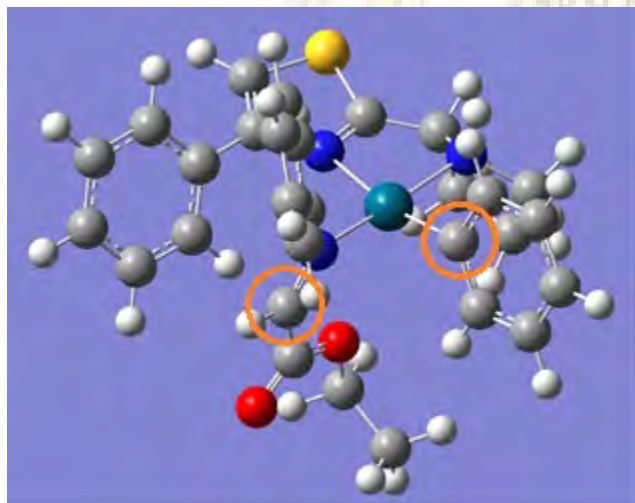


INT_BOAc		
INT_OAc ²		
PRO_Ph		
PRO_BOAc		

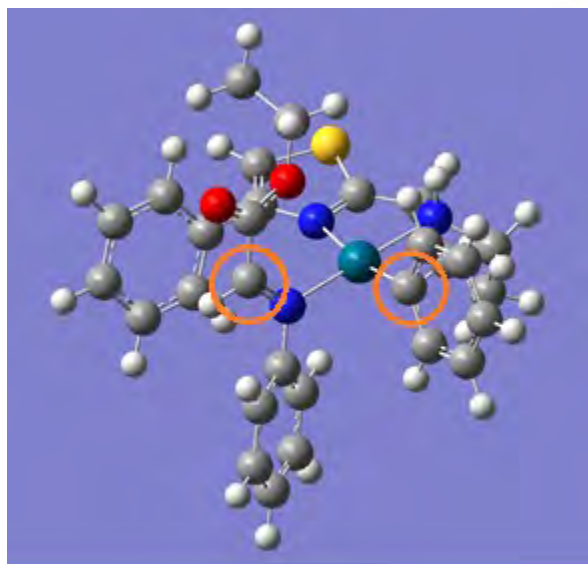


1 โครงสร้างที่ถูกใช้คำนวณสภาวะทรานซิชันคือ INT3 และ INT3-2 โดยเริ่มคำนวณจากการแปรค่าระยะห่างระหว่างอะตอมของคาร์บอนที่วงไว้ดังรูปด้านล่าง

INT3



INT3-2



2 โครงสร้าง INT_OAc ที่แสดงพันธะของคาร์บอนจำนวนห้าพันธะเกิดขึ้นจากข้อผิดพลาดของการแสดงผลของโปรแกรมหลังการคำนวณ อันเนื่องมาจากคาร์บอนที่ตำแหน่งดังกล่าว อยู่ในบริเวณที่เกิดการ Delocalize ของออกซิเจนทั้งสองอะตอม ซึ่งการแสดงผลของโปรแกรม อาจไม่สามารถแยกแยะพันธะที่สามารถเกิดการ Delocalize หรือเป็นแค่พันธะคู่ที่อยู่นิ่งกับที่ได้

ประวัติผู้วิจัย

นาย ธวัชชัย จิตรพร เกิดเมื่อวันที่ 10 เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2537 ที่จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายจากโรงเรียน อีสานวิทยาลัยแห่งประเทศไทย จังหวัด กรุงเทพมหานคร เมื่อปีการศึกษา 2555 เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2556 ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้ บ้านเลขที่ 32/112 แขวง ทุ่งครุ เขต ทุ่งครุ จังหวัด กรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10140 หมายเลขโทรศัพท์ที่ติดต่อได้ 080-9467449 อีเมล mr.tawatchai@live.com

